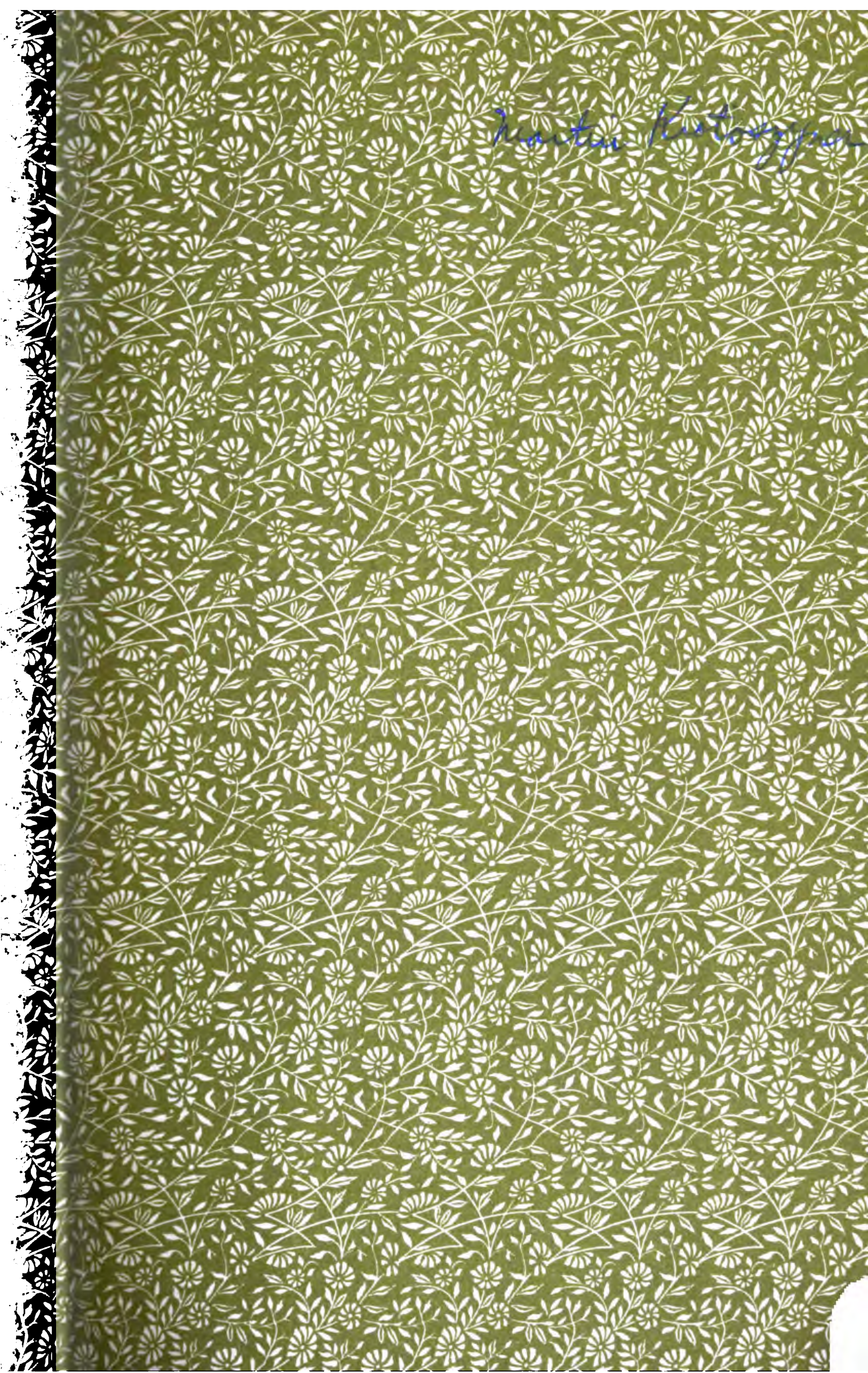


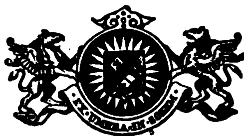
Immunität, Schutzimpfung und Serumtherapie.

Zusammenfassende Übersicht über die Immunitätslehre

Von

Oberstabsarzt Prof. Dr. A. Dieudonné

Vierte umgearbeitete Auflage.



Leipzig
Verlag von Johann Ambrosius Barth
1905.

Vorwort zur ersten Auflage.

Durch die Einführung der Serumtherapie in die Praxis hat sich das Interesse für die Lehre von der Immunität auch weit über die bakteriologischen Kreise hinaus verbreitet. Die Literatur über diesen Gegenstand ist im Laufe besonders der letzten Jahre derartig angewachsen und außerdem in den verschiedensten Zeitschriften so zerstreut, daß es für den nicht speziell mit diesen Fragen beschäftigten Arzt schwierig ist, dieselbe zu übersehen. Wenn ich nun, einer Aufforderung der Verlagsbuchhandlung folgend, es unternehme, eine zusammenfassende Übersicht über den jetzigen Stand der Lehre von der Immunität mit besonderer Berücksichtigung der Blutserumtherapie zu geben, so bin ich mir wohl bewußt, daß dieselbe bei dem großen vorliegenden Material auf Vollständigkeit keinen Anspruch machen kann. Speziell bei der Serumtherapie ist gerade in der allerneuesten Zeit unter dem Einfluß des Erfolges des Diphtherieheilserums eine wahre Hochflut von teilweise nur vorläufigen Mitteilungen erschienen, von denen leicht die eine oder andere übersehen werden konnte. Trotzdem, hoffe ich, wird sich das Werkchen zur raschen Orientierung auf dem Gebiete der Immunitätslehre eignen.

Berlin, im September 1895.

A. Dieudonné.

Vorwort zur vierten Auflage.

Das rastlose Arbeiten auf dem Gebiet der Immunität hat auch wieder in den zwei Jahren seit dem Erscheinen der dritten Auflage wichtige Fortschritte gebracht. Dem Zweck des Buches entsprechend, eine Orientierung für den der Immunitätslehre Fernstehenden zu ermöglichen, sind aber auch in der neuen Auflage nur die wichtigsten Grundlagen und Hauptzüge wiedergegeben und wurde auf die zahlreichen zur Zeit noch bestehenden Kontroversen in der theoretischen Immunitätslehre nicht näher eingegangen, dagegen sind in den Kapiteln über praktische Schutzimpfung und Serumtherapie alle neueren Versuche und Forschungen aufgenommen. Diejenigen, die sich eingehend mit diesem Gebiet beschäftigen wollen, seien auf die in den letzten zwei Jahren erschienenen großen Werke hingewiesen, insbesondere auf das Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle-Wassermann, dessen vierter Band fast ganz der Lehre von der Immunität gewidmet ist, und zwar von einer Reihe von Spezialfachmännern bearbeitet und mit erschöpfenden Literaturangaben.

München, im April 1905.

A. Dieudonné.

Inhaltsverzeichnis.

Einleitung.

Unter Immunität verstehen wir die schon seit lange bekannte und alltäglich zu beobachtende Erscheinung, daß sich gewisse Individuen oder ganze Tierklassen unter genau denselben Bedingungen einer Infektion gegenüber widerstandsfähig zeigen, welche für andere verderblich ist. Mit der Erforschung der Ätiologie der Infektionskrankheiten, die eine Isolierung der Krankheitserreger und dadurch die Gewinnung von künstlichem Impfmaterial ermöglichte, wurde die Lehre von der Immunität so weit gefördert, daß wir zur Zeit wenigstens einigermaßen einen Einblick in die überaus komplizierten Verhältnisse erhalten haben und daß auch bereits praktisch wertvolle Resultate für die Bekämpfung einer Reihe von Infektionskrankheiten erzielt wurden. Mit der Zunahme unserer Kenntnisse zeigte sich, daß die Immunität keineswegs als ein einfacher, unteilbarer Vorgang zu betrachten ist, sondern sich aus einer Reihe von Komponenten zusammensetzt.

Je nach der Wirkung der pathogenen Keime unterscheiden wir zwei Hauptarten von Krankheiten, Infektionskrankheiten und Intoxikationskrankheiten. Bei den ersteren (z. B. Milzbrand) wird der Organismus von den lebenden Krankheitserregern überschwemmt (Septikämie), bei den letzteren (z. B. Tetanus) finden wir die Bakterien nicht im Blute, sondern hauptsächlich an der Eintrittspforte; sie bilden hier Gifte, die in die Blutbahn gelangen und auf diese Weise krankhafte Störungen hervorrufen. Allerdings ist diese Trennung keine scharfe, da auch bei den Infektionskrankheiten die Toxinwirkung der Bakterien in den späteren Stadien eine Rolle spielt und der Tod in der Mehrzahl der Fälle durch Bakteriengift erfolgt.

Unter den Bakteriengiften unterscheiden wir zwei Arten: in Wasser lösliche Toxine und Zellgifte, die an die Bakterienzelle

gebunden sind (Endotoxine). Die ersteren Gifte werden von den Bakterien in die Nährflüssigkeit, in der sie gezüchtet werden, ausgeschieden (Diphtherie-, Tetanus-, Botulismus-, Pyocyaneustoxin). Wird eine solche Nährflüssigkeit, z. B. Bouillon, nachdem die Bakterien einige Wochen üppig darin gewachsen sind, durch die engen Poren eines Bakterienfilters filtriert, so wirkt das bakterienfreie Filtrat giftig. Mit einem solchen Filtrat kann man den vollen Symptomenkomplex der betreffenden Krankheit am Versuchstiere hervorrufen, was am deutlichsten beim Tetanus zu beobachten ist. Spritzt man minimalste Mengen ($^1/_4$ mg) von keimfrei filtrierter gifthaltiger Tetanusbouillonkultur weißen Mäusen ein, so kommen nach kurzer Zeit die typischen Tetanuserscheinungen zur Auslösung, die allmählich zum Tode führen. Diese löslichen Toxine entstammen offenbar direkt der Bakterienzelle; sie werden während des Lebensprozesses ausgeschieden und sind demnach unmittelbare Produkte des spezifischen Plasmas der Bakterienzelle, womit ihre spezifische Natur übereinstimmt. Die chemische Natur dieser Toxine ist noch unbekannt, wahrscheinlich sind sie keine Eiweißkörper. Gegen äußere Einflüsse (Hitze, Luft, Licht) sind sie sehr empfindlich. Schon durch mäßige Temperaturen (60°) geht ein großer Teil der giftigen Wirkung verloren, und die Einwirkung der Siedehitze oder die von Säuren und Alkalien zerstört sie vollkommen. Dagegen sind sie in trockenem Zustand viel widerstandsfähiger und ertragen Temperaturen von mehr als 100°.

Von diesen löslichen Toxinen sind die im Bakterienleib enthaltenen Zellgifte, die Endotoxine (Cholera, Typhus, Pest, Schweinerotlauf u. a.) verschieden. Filtriert man hier die Nährflüssigkeit, in der die Bakterien gewachsen sind, durch ein Bakterienfilter, so ist das Filtrat ohne wesentliche Giftwirkung, während die bei dem Filtrieren zurückgebliebenen Bakterienleiber giftig sind; Meerschweinchen damit intraperitoneal geimpft, gehen unter typischen Vergiftungserscheinungen zu Grunde. Man erhält diese intracellulären Gifte durch vorsichtige Abtötung der Bakterienleiber mittelst Chloroform oder kurzen Erwärmens; erst nach dem Absterben werden die fest an den Bakterienleib geketteten Zellgifte frei. Im Körper geht dieses Zerfallen und Auflösen von Bakterien unter der Wirkung des Normalserums oder Immunserums auch vor sich, das in den Bakterienleibern enthaltene Gift wird frei, wodurch dann z. B. bei

Cholera die Vergiftung unter schweren Kollapserscheinungen und der Tod durch die Endotoxine eintritt.

Ein prinzipieller Unterschied zwischen diesen beiden Toxinarten zeigt sich bei der Einverleibung in den Organismus. Während die löslichen Toxine im Körper des angegriffenen Organismus ein spezifisches Gegengift, das Antitoxin, erzeugen, wurde dies bei den in den Bazillenleibern enthaltenen Giften, den Endotoxinen, bis jetzt noch nicht beobachtet.

Entsprechend der Unterscheidung von Infektions- und Intoxikationskrankheiten sprechen wir bei der Immunität von einer *Bakterienimmunität* (gegenüber den lebenden krankheitserregenden Bakterien selbst) und von einer *Giftimmunität* (gegenüber den nicht belebten von den Bakterien gebildeten Giften, sowie gewissen tierischen und Pflanzengiften).

Diese beiden Arten der Immunität, sowohl die Giftimmunität als die Bakterienimmunität, können entweder *natürlich vorhanden*, angeboren oder erst *erworben* sein. Dementsprechend unterscheidet man eine angeborene (natürliche) und eine erworbene Immunität. Doch wird die erstere Art nach *Buchner* besser als natürliche Resistenz oder angeborene Widerstandsfähigkeit bezeichnet und das Wort Immunität ausschließlich für den erworbenen Zustand, welcher nach Überstehen einer Infektionskrankheit oder nach künstlicher Infektion eintritt, benützt.

I. Natürliche Resistenz.

(Angeborene Immunität.)

A. Natürliche Bakterienresistenz.

Diese natürliche Resistenz findet man bei den einzelnen Tierarten, bei bestimmten Rassen und endlich bei einzelnen Individuen. Von bestimmten Infektionskrankheiten werden nur Menschen, von anderen nur Tiere und zwar hier wieder nur bestimmte Tierarten ergriffen; so ist der Mensch gegen Rinderpest, die Tiere gegen Syphilis, Scharlach u. a. resistent. Wiederkäuer sind für Rotz, Hunde für Schweinerotlauf und Milzbrand, Pferde für Lungenseuche, Hühner für Tetanus nicht empfänglich. Geringfügige Rassenunterschiede sind oft für die Resistenz ausschlaggebend. Die algerischen Schafe sind gegen Milzbrand und Pocken viel weniger empfänglich als die Schafrassen unseres Kontinentes; gewisse Schweinerassen (Yorkshire-Schweine) sind gegen Rotlauf resistenter als die übrigen Rassen. Eine individuelle Widerstandsfähigkeit innerhalb derselben Species ist bei jeder größeren Epidemie eine allbekannte Erscheinung. Gegen Scharlach, Masern, Pocken sind viele Individuen völlig resistent, und selbst bei schweren Choleraepidemien wird nur ein Bruchteil der Bevölkerung ergriffen. Ähnliche Beobachtungen werden bei Tierseuchen, z. B. bei Maul- und Klauenseuche, gemacht. Wie wir später sehen werden, handelt es sich bei dieser scheinbar natürlichen Resistenz öfters um einen Rest früher erworbener Immunität. Die neueren Forschungen haben gezeigt, daß erworbene Immunität infolge Überstehens einer Krankheit in leichter oder leichtester Form viel häufiger ist als man früher annahm und die natürliche Resistenz vortäuscht, z. B. die der Neger gegen Malaria.

Die angeborene Resistenz ist in den wenigsten Fällen eine absolute (z. B. der Mensch gegen Rinderpest, Tiere gegen Syphilis); meist ist sie nur relativ. Junge Organismen sind oft für eine Infektion empfänglich, die für erwachsene unschädlich ist; junge Tauben lassen sich ziemlich leicht mit Milzbrand infizieren, gegen den ältere Tiere refraktär sind. Ferner läßt sich die natürliche Resistenz durch Einflüsse der verschiedensten Art herabsetzen. Canalis und Morpurgo hoben die Widerstandsfähigkeit der Tauben gegen Milzbrand durch längeres Hungern vor oder von der Impfung ab vollständig auf. Ähnliche Resistenzverminderungen lassen sich durch Dürsten sowie durch Übermüdung infolge Gehenlassens in der Tretmühle, ferner durch eingreifende und gewaltsame Änderung der Körpertemperatur erreichen. Die gegen Milzbrand immunen Frösche erliegen, in einem Wasser von 35° gehalten, der Milzbrandinfektion, Tauben und Hühner werden durch künstliche Temperaturherabsetzung mittelst kühler Bäder für Milzbrand empfänglich. Ebenso wirkt Erkältung; entfiederte Hühner und geschorene Ratten erliegen einer für Kontrolltiere unwirksamen Milzbrandinfektion, besonders wenn die Tiere der abkühlenden Wirkung eines starken Luftstromes ausgesetzt werden (Lode). Auch pathologische Veränderungen allgemeiner Natur, wie Blutentziehungen, reichliche Wassereinspritzungen, Alkohol, künstlicher Diabetes vermindern die natürliche Resistenz. Eine derartige Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit durch äußere Einflüsse, wie sie hier im Tierexperiment sich zeigt, ist auch beim Menschen zu beobachten. Individuen, die infolge unzureichender Ernährung, chronischem Alkoholismus oder sonstiger Schädlichkeiten geschwächt sind, sind stets bei Epidemien besonders gefährdet; auch psychische Einflüsse (Kummer, Aufregungen) können die Empfänglichkeit für eine Krankheit steigern.

Es bedarf aber keineswegs immer solcher schädigender Einflüsse, um die natürliche Resistenz zu vermindern, vielmehr unterliegen oft scheinbar widerstandsfähige Tierarten durch die Verimpfung sehr großer Mengen von virulentem Infektionsmaterial dieser Infektion. Weiße Mäuse gelten z. B. deswegen als gegen Tuberkulose widerstandsfähig, weil solche Quantitäten von dem Infektionsstoff für diese Tiere unschädlich sind, durch welche andere Mäusearten oder andere Tierspecies sicher krank gemacht werden; man kann aber weiße Mäuse durch große Mengen von Tuberkelbazillen eben-

falls infizieren. Aus allen diesen Versuchen geht hervor, daß die natürliche Resistenz in vielen Fällen nur eine relative ist.

Außer dieser angeborenen Resistenz gegen gewisse Krankheiten sprechen wir von einer natürlichen Widerstandsfähigkeit in solchen Fällen, in denen ein Infektionserreger, z. B. Streptokokken oder Pestbazillen, bereits eine Vermehrung im Gewebe begonnen haben, in denen die Infektion sich schon bedrohlich ausgebreitet hat und wo trotzdem ein Umschwung erfolgt und die Heilung herbeigeführt wird. Diese Resistenz des Organismus gegen bereits erfolgte Infektion ist praktisch deshalb von Bedeutung, weil sie sich, wie wir später sehen werden, künstlich erhöhen läßt.

Ursachen der natürlichen Bakterienresistenz.

Für das Zustandekommen der angeborenen Widerstandsfähigkeit gegen die lebenden Infektionserreger kommen in erster Linie die äußerlich gelegenen Schutz- und Abwehrvorrichtungen des Körpers in Betracht. Bei der überaus reichlich vorhandenen Infektionsgelegenheit sind es vor allem die äußeren Eingangspforten, die gesunde Haut und die unverletzten Schleimhäute, welche ein Hingelangen der Keime zur spezifischen Invasionsstätte erschweren. Die Mund- und Nasenhöhle ist ein Aufenthaltsort einer ganzen Reihe von pathogenen Mikroorganismen, und doch kommen von hier aus verhältnismäßig selten Infektionen vor. Zweifellos wird in der Nase die Einatmungsluft von einer großen Zahl der in der Luft enthaltenen Mikroorganismen befreit; dieselben werden auf der Schleimhaut deponiert und zusammen mit dem Nasenschleim entfernt. Auch der Verdauungstraktus besitzt gegen die Bakterien gerichtete Schutzapparate; so übt die Salzsäure des Magensaftes eine schädigende Wirkung auf Bakterien wie auf Toxine aus. v. Behring hat darauf hingewiesen, daß erwachsene Individuen im Normalzustande vermöge ihrer die innere Intestinaloberfläche bedeckenden Schleimzellenschicht und vermöge der Schleimzellentätigkeit einen Schutzwall gegen das Eindringen von Bazillen besitzen, während bei Neugeborenen und ganz jungen Individuen infolge des Fehlens der Schleimzone der Intestinaltraktus durchgängig ist.

Weiterhin kann die natürliche Resistenz darauf beruhen, daß der Organismus ein ungünstiges Kulturmedium für die eingedrungenen Bakterien darstellt, wie das z. B. bei den Saprophyten der Fall ist.

Man hat die Resistenz von ganzen Tierspecies vielfach auch auf Temperaturverhältnisse und Stoffwechselvorgänge im Organismus zurückgeführt, die eine Vermehrung der nicht angepaßten Bakterien nicht zulassen.

Außerdem sind aber zweifellos im Organismus hochwirksame, direkt bakterienfeindliche Schutzkräfte vorhanden. Es zeigte sich nämlich, daß die pathogenen Bakterien im Innern des Organismus abgetötet und zerstört werden. Über die Art dieser bakterieiden Schutzstoffe gibt es zwei verschiedene Ansichten; nach der von Metschnikoff vertretenen werden die Bakterien von gewissen Zellen des Körpers (Phagocyten) aufgenommen und abgetötet, nach anderen sind es die zellfreien Körpersäfte, besonders das Blutserum, welche die Bakterien abtöten. Man spricht daher auch von einer Phagocyten- und von einer humoralen Theorie. Trotz der überaus zahlreichen Untersuchungen kann man zur Zeit noch nicht entscheiden, welche Ansicht die richtige ist.

Phagocytose. Nach Metschnikoff haben die amöboiden Elemente des inneren Tierkörpers, insbesondere weiße Blutkörperchen verschiedener Art, die Eigenschaft, Mikrobien mit Hilfe ihrer Protoplasmaausläufer aufzunehmen und intracellulär zu verdauen. Bei der natürlichen sowohl wie bei der erworbenen Immunität handelt es sich in erster Linie um eine Reaktion seitens der Körperzellen; haben sich im immunen Körper Krankheitserreger irgendwo angesiedelt, so erfolgt eine sehr starke Auswanderung der Leukocyten nach diesen bedrohten Punkten (positive Chemotaxis) und Aufnahme und Verdauung der Mikrobien durch diese Zellen. Die angeborene Resistenz beruht darauf, daß die Phagocyten schon von Natur aus befähigt sind, die eingedrungenen Mikrobien aufzunehmen und zu zerstören, während bei den empfänglichen Organismen die Bakterien unberührt bleiben.

Metschnikoff unterscheidet unter den Phagocyten die Makrophagen und Mikrophagen; zu den ersteren gehören die großen mononukleären Leukocyten, die Pulpazellen der Milz und des Knochenmarks, die Zellen der Lymphganglien, viele Endothel- und Bindegewebszellen, zu den letzteren die sogen. polynukleären Leukocyten. Die Mikrophagen, sowie die Makrophagen des Blutes und der Lymphe sind die mobilen, die übrigen Makrophagen die fixen Phagocyten. Die mobilen Phagocyten spielen die Hauptrolle bei der Immunität,

sie sammeln sich an den von Bakterien befallenen Stellen massenhaft an. Außer diesen vitalen Vorgängen spielen aber bei der Phagocytose auch rein chemische oder chemisch-physikalische Prozesse eine Rolle, indem das Abtöten und die Verdauung der aufgenommenen Mikrobien durch lösliche Fermente (Cytasen) bewerkstelligt wird.

Metschnikoff stützt seine Auffassung auf sehr zahlreiche Beobachtungen. Eine bei Daphnien, einer Art von Wasserflöhen, vorkommende Sproßpilzkrankheit ging in Heilung über, nachdem sämtliche Keime von den Zellen aufgenommen worden waren. Bei dem mit Milzbrandbazillen infizierten Frosch zeigen die in dem Inneren der Phagocyten aufgenommenen Bakterien ganz eigenartige Veränderungen, welche von den sonst beim Zugrundegehen in den Kulturen beobachteten völlig verschieden sind: sie quellen auf, die Konturen werden undeutlich, und es erfolgt wahre Verdauung. Selbst Sporen werden von den Phagocyten aufgenommen und wenigstens zum Teil abgetötet. Die Mikroben werden in voller Lebenstätigkeit und Virulenz aufgenommen; so ließ sich von einem bereits aufgefressenen Milzbrandbazillus noch eine Kultur herstellen, welche völlig virulent war. Eine besondere Stütze für die Bedeutung der Phagocytose sieht Metschnikoff darin, daß auch beim immunen Tier die Bakterien sich vermehren, wenn sie vor den Angriffen der Leukocyten geschützt sind. So keimten Milzbrandsporen in der Subkutis immunisierter Kaninchen aus, wenn man die Sporen durch Einschluß in ein Kollodiumsäckchen oder durch Umhüllung mit etwas Watte vor den Angriffen der Leukocyten schützte. Alle Bazillen aber, welche aus der schützenden Umhüllung herausgerieten, wurden aufgefressen und an ihrer Weiterentwicklung verhindert. Auch Kißkalt beobachtete eine Zerstörung der Bakterien im Unterhautzellgewebe in der Regel nur dann, wenn die Bakterien durch die Leukocyten aufgenommen worden sind; findet sie ausnahmsweise extracellulär statt, so geschieht dies nur in unmittelbarer Nähe von Leukocyten, also offenbar unter ihrem Einfluß.

Nach den zahlreichen Untersuchungen von Metschnikoff und seinen Schülern spielen die Phagocyten eine wichtige Rolle bei der Immunität, doch ist der Organismus sicher nicht allein auf die Phagocyten angewiesen. Buchner zeigte, daß die positiv chemotaktische Wirkung bei manchen Bakterien nicht von den Stoffwechselprodukten der lebenden Mikroben ausgeht, sondern von den beim Absterben

der Bakterienzelle frei werdenden Proteïnen. Vollvirulente lebenskräftige Bakterien bedürfen daher oft erst noch einer Schädigung durch andere Einflüsse im Tierkörper, ehe sie von den Phagocyten aufgenommen werden. So sieht man beim Frosch eine Degeneration und Absterben der eingeführten Milzbrandbazillen in der freien Lymphflüssigkeit, ohne daß Phagocyten in der Nähe sind. Radziewski beobachtete bei seinen eingehenden Untersuchungen über die Infektion ein Überwiegen der extracellulären Bakterienzerstörung über die intracelluläre; der Untergang der Bakterien fand ohne Mitwirkung von Leukocyten statt. Sicher üben die zellfreien Säfte, speziell das Blut und das Blutserum des Körpers den Bakterien gegenüber eine Wirkung aus. Durch die Untersuchungen von Fodor, Nuttall und Buchner wurde festgestellt, daß das Blut außerhalb des lebenden Körpers bakterientötende Kraft besitzt.

Die baktericide Wirkung des Blutes läßt sich in der Weise zeigen, daß man einige Kubikzentimeter Blut oder Blutserum mit einer bestimmten Menge einer Bakterienaufschwemmung zusammenbringt, von dem Gemisch sofort, ferner nach $^1/_2$, 1, 2, 4 Stunden Agarplatten gießt und diese nach 24 Stunden Bebrütung zählt, die deutlichste Keimabnahme beobachtet man bei den nach 2 Stunden und später angelegten Platten.

Das wirksame Prinzip dieser baktericiden Stoffe des Serums bezeichnete Buchner als Alexine (Abwehrstoffe). Die Alexine gleichen in ihren Reaktionen den Eiweißkörpern; sie gehören zu den labilsten Körpern der physiologischen Chemie. Schon bei längerem Aufbewahren, besonders aber durch Erwärmen ($^1/_2$ Stunde auf 55—60° C.) werden sie zerstört; erhitzt man ein Serum, so verliert es seine baktericiden Eigenschaften und wird sogar ein Nährboden für dieselben Bakterien, die vor dem Erhitzen im Serum zu Grunde gingen. In trockenem Zustand ertragen die Alexine wesentlich höhere Hitzegrade, ohne ihre Aktivität zu verlieren. Zur vollen Wirksamkeit bedürfen die Alexine einer gewissen Temperatur (am besten Körpertemperatur), eines gewissen Salzgehaltes und schwach alkalischer oder neutraler Reaktion der sie enthaltenden Flüssigkeit. Wird das alexinhaltige Serum gegen destilliertes Wasser dialysiert, so verliert es seine bakterienschädigende Eigenschaft, Zusatz von Salzen stellt diese wieder her. Die Alexine verhalten sich gegenüber verschiedenen Bakterienarten und Blutarten ungleich je nach der Tierspecies, welcher das betreffende Serum entstammt.

Außer auf Bakterien wirken sie auch schädigend und tötend auf rote Blutkörperchen (globulicide oder hämolytische Wirkung) und außerdem auf Leukocyten fremder Tierspecies. So zerstören Hunde- und Kaninchenserum beim gegenseitigen Kontakt gegenseitig sowohl ihre globulicide als ihre baktericide Wirksamkeit. Wir werden später im Kapitel „Hämolysine" genauer darauf zurückkommen, da die Untersuchung dieser Stoffe eine eingehende Kenntnis der Alexine ermöglichte.

Nach Buchner beruht die natürliche Resistenz eines Tieres auf dem Gehalt seiner Körpersäfte, vorzüglich seines Blutserums an Alexinen. Zweifellos bestehen auch bei gewissen Infektionen und gewissen Tierarten Beziehungen zwischen der baktericiden Wirkung des Serums und der Resistenz des betreffenden Tieres, z. B. bei der Ratte. Dieses Tier ist gegen Milzbrand unempfänglich, und sein Serum tötet auch Milzbrandbazillen in vitro energisch ab. Aber diese Beziehungen sind nicht konstant. So besitzt das Kaninchen ein starkes baktericides Vermögen des Blutserums gegenüber Milzbrandbazillen und ist doch für Milzbrand sehr empfänglich. Umgekehrt hat das Serum des Hundes, welcher gegen Milzbrand fast unempfänglich ist, kein Milzbrandbazillen abtötendes Vermögen. Wird zu Hundeserum etwas Kaninchenserum zugesetzt, so tritt nach Bail Abtötung der Milzbrandbazillen ein. Wie Conradi ferner zeigte, wirkt ein aus dem reichlich lebende Bazillen führenden Blut milzbrandkranker Tiere gewonnenes Serum gerade so oder nur wenig schwächer baktericid als das Serum eines normalen Tieres. Es wurde daher von verschiedenen Seiten, namentlich von Lubarsch, den Alexinen jede Bedeutung für das Zustandekommen der natürlichen Resistenz abgesprochen. Doch muß demgegenüber betont werden, daß eine einmalige Untersuchung der baktericiden Wirksamkeit eines Serums nichts für die Entscheidung der Frage bedeutet, da der Alexingehalt schon im normalen Tier außerordentlich wechselt, noch viel mehr aber beim infizierten Tier. Radziewski konstatierte eine Steigerung der baktericiden Kraft des Blutserums durch den Einfluß der infizierenden und sich im Organismus vermehrenden Mikroben. Wie Wilde ferner zeigte, schwinden bei der Milzbrandinfektion des Kaninchens die Alexine erst aus dem Blute, wenn die Bazillen den ganzen Körper überschwemmt haben; solange nur relativ wenige Bakterien von den lokalen Herden in

das Blut übertreten, werden dieselben durch die sich immer neu bildenden Alexine abgetötet. Auch bei den beim Menschen vorkommenden Septikämien werden, solange sich nur verhältnismäßig wenig Bakterien im Blute nachweisen lassen, die baktericiden Stoffe immer regeneriert, ein dauernder Schwund dieser Stoffe tritt erst kurze Zeit vor dem Tode ein. Die Beobachtung von Trommsdorff, sowie von Neisser und Doering, daß keine regelmäßigen Unterschiede zwischen dem Alexingehalt des Blutes Gesunder und Septischer bestehen, läßt sich durch die schnelle Regeneration der Alexine erklären.

Außer den Alexinen finden sich im Blut von normalen Menschen und Tieren auch andere, später genauer besprochene Schutzstoffe, Antitoxine, Bakteriolysine, Agglutinine u. s. w., die sicher gleichfalls eine Ursache der natürlichen Widerstandsfähigkeit bilden. Überhaupt bedarf es zur Erklärung der Ursachen der natürlichen Resistenz noch weiterer eingehender Forschung.

Der Alexingehalt des Blutes kann auch künstlich durch gewisse Vergiftungen (Phosphor) oder andere tiefgreifende Schädigungen (chronische Eiterungen) herabgesetzt oder sogar aufgehoben werden. Interessant ist auch der von Moro erbrachte Nachweis, daß das Blutserum von Brustkindern viel mehr Alexine enthält als das von künstlich ernährten Säuglingen; damit ließe sich die größere Widerstandsfähigkeit ersterer erklären.

Nach Baumgarten und A. Fischer handelt es sich beim Zugrundegehen der Bakterien im Blutserum nicht um eine Tötung durch die im Serum enthaltenen schädlichen Substanzen, sondern nur um einen natürlichen Absterbeprozeß infolge der Übertragung in ein chemisch von dem ursprünglichen verschiedenes Nährmedium, wodurch Störungen der Assimilationsvorgänge einerseits und der Osmose andererseits eintreten. Durch die Wirkung des differenten osmotischen Druckes tritt Plasmolyse ein, die bei Nahrungsmangel besonders gefährlich wird, so daß sich damit die baktericide Wirkung des Serums erklären ließe. Gegenüber dieser Anschauung wies Buchner darauf hin, daß das Blutserum durch $^1/_2$stündiges Erwärmen auf 55° seiner baktericiden Fähigkeit beraubt wird und nun zum Nährboden für Bakterien wird, und daß andererseits eine 1 proz. Kochsalzlösung, die doch auch keine Nährstoffe enthält, nicht entfernt mit der Wirkung des Serums in Bezug auf Bakterienabtötung verglichen werden kann. Weiter spricht aber dagegen die Beobachtung von Trommsdorff, daß in inaktiviertem Kaninchenserum längere Zeit vorgezüchtete Cholera- und Typhusbazillen bei Übertragung in aktives Kaninchenserum ebenso abgetötet werden, wie wenn sie vorher in Bouillon oder auf Agar gezüchtet waren. Hegeler ließ Bakterien zunächst in durch Erhitzen inaktiviertem Normalserum anwachsen und fügte

dann eine kleine Menge frischen nicht erhitzten Serums desselben Tieres hinzu; obwohl in diesem Falle weder von Nahrungsmangel oder von Veränderungen der Salzkonzentration die Rede sein konnte, trat doch starke Abtötung ein. v. Lingelsheim zeigte ferner, daß selbst ein hoher osmotischer Druck keine Keimabtötung bewirkt, mit der Steigerung desselben geht sogar eine erhebliche Abnahme der baktericiden Kraft einher.

Besonders spricht aber für die Bedeutung der Alexine, daß es gelungen ist, im lebenden Tier durch Vorbehandlung mit Alexinen ein Antialexin darzustellen, welches die Wirkung des Alexins neutralisiert. Wir werden den Versuch noch später besprechen.

Über Sitz und Ursprung der Alexine sind die Ansichten geteilt. Von den meisten Forschern wird angenommen, daß die Leukocyten in erster Linie bei der Produktion beteiligt sind, wie dies aus der energischen baktericiden Wirkung leukocytenreicher Exsudate (Buchner, Hahn) hervorgeht. Von anderen Seiten (R. Pfeiffer, Moxter) wird dagegen jede Beziehung der Leukocyten zu den Alexinen geleugnet. Während ferner Buchner die Alexine für Sekretionsprodukte der lebenden Leukocyten hielt, erklärte sie Metschnikoff für ein Absterbeprodukt derselben; die Alexine oder „Cytasen" verbleiben während des Lebens in der Zelle und treten erst ins Blut über durch Zugrundegehen der Phagocyten (Phagolyse) nach Schädigung oder nach dem Tode der Zelle. Nach Metschnikoff produzieren die Phagocyten 2 Arten von Alexinen: die auf animale Zellen (Blutkörperchen) wirkende Makrocytase, die von den mononukleären Leukocyten stammt, und die aus den polynukleären Leukocyten stammende baktericide Mikrocytase. Extravaskulär ist das Blutserum deshalb mehr oder weniger bak
tericid, weil beim Gerinnungsvorgang des Blutes die Alexine von den Leukocyten ausgeschieden werden. Metschnikoff stützt seine Ansicht hauptsächlich auf die Untersuchungen von Gengou, nach denen das Blutplasma viel schwächer baktericid wirken soll als das Blutserum desselben Tieres, da die das baktericide Ferment liefernden Mikrophagen dabei vollkommen fehlen. Petterson konstatierte aber demgegenüber bei einer anderen Versuchsanordnung immer eine starke Wirkung des Plasmas.

Durch geeignete Behandlung gelingt es, aus den Leukocyten baktericide Stoffe zu extrahieren, doch sind die so gewonnenen Alexine nach Gruber und Schattenfroh nicht identisch mit denen des normalen Blutserums. Dies geht schon daraus hervor, daß das Blutserum und der Leukocytenextrakt desselben Tieres auf dieselbe Bakterienart verschieden einwirken, ferner ist die baktericide Wirkung des Leukocytenextraktes im Gegensatz zu der des Blutserums völlig unabhängig vom Salzgehalt und erlischt erst bei viel höherer Temperatur (80—85° C. gegen 55—60° beim Blutserum); endlich aber üben die baktericiden Leukocytenextrakte nicht die geringste hämolytische Wirkung aus.

Buchner hat schließlich eine zwischen der Metschnikoffschen und der humoralen Auffassung vermittelnde Theorie aufgestellt, wonach die Bedeutung der Leukocyten sowohl auf der Freßtätigkeit dieser Zellen gegen die eingedrungenen Bakterien beruht

als auch besonders auf der physiologischerweise vorhandenen, durch den Reiz der Infektion aber noch verstärkten Produktion von Alexin, welches innerhalb des Zellleibes die gefressenen Bakterien verdaut, außerhalb desselben sie tötet oder doch so schwächt, daß sie nun leichter den Phagocyten anheimfallen. Die Leukocyten wären also hauptsächlich als Resorptionszellen, weniger als Kampfzellen aufzufassen und würden die Aufnahme und Fortschaffung bereits geschwächter oder toter Keime bewirken. Eine Stütze dieser Anschauung gibt die Beobachtung von Neufeld und Rimpan, daß im Serum von gegen Streptokokken immunisierten Kaninchen Stoffe sich finden, welche die Kokken zur Phagocytose vorbereiten, ohne sie abzutöten. Mit derartigem Serum versetzte Streptokokken werden schnell von den Leukocyten aufgenommen und vernichtet.

Wie Heim zeigte, spielen übrigens auch die roten Blutkörperchen eine Rolle bei der baktericiden Wirkung des Blutes. Bringt man Bakterien, z. B. Typhusbazillen mit normalem Blut zusammen, so lösen sich die Blutkörperchen in einigen Tagen größtenteils auf. Mit dem Eintritt dieser Erscheinung gehen dann die eingebrachten Bakterien unter Aufquellung der Membran zu Grunde. Diese baktericide Wirkung ist von der des Alexins verschieden; diese macht sich in den ersten 24 Stunden nach der Einsaat ins frische Blut geltend, verschwindet aber dann und wird von einer Vermehrung der Keime abgelöst, während jene zweite deletäre Wirkung nach der der Alexine einsetzt und eine allmähliche und dauernde Degeneration der eingesäten Keime bedingt. Auch im Innern des Körpers erleiden die Bakterien weitgehende Degenerationen.

B. Natürliche Giftresistenz.

Schon im Altertum war es bekannt, daß manche Gifte, wie z. B. das Schlangengift, vom Magen aus verhältnismäßig wenig wirksam sind. In neuerer Zeit wurde diese Tatsache für eine Reihe von Bakteriengiften, wie das Tetanusgift, das Diphtheriegift, das Tuberkulin festgestellt, welche bei stomachaler Applikation relativ unschädlich sind, während sie intravenös oder subkutan injiziert in kleinen Dosen wirken. Als Ursache hierfür sind nach Ransom in erster Linie physikalische Einflüsse anzusehen; alle diese eiweißähnlichen Gifte passieren die Epithelwand des Intestinalapparates sehr schwer und gehen größtenteils unverdaut ab; ist die schützende Epitheldecke und das darunter liegende Gewebe lädiert, so wirken diese Gifte auch per os; außerdem scheint auch die chemische Wirkung der Verdauungssäfte eine Giftabschwächung zu bewirken.

Im allgemeinen ist aber die natürliche Resistenz des menschlichen und tierischen Organismus gegen Bakterien- und sonstige Gifte ziemlich gering. Nur von einzelnen Tierarten ist eine angeborene Widerstandsfähigkeit gegen gewisse Gifte schon lange bekannt. Igel, Schweine und der Ichneumon sind gegen Schlangengift völlig unempfindlich, so erträgt beispielsweise das Schwein eine für einen großen Hund sicher tödliche Dosis Schlangengift ohne Schaden. Skorpione sind gegen ihr eigenes Gift resistent. Auch für Bakterientoxine sind verschiedene Tierarten ganz unempfindlich, Ratten sind gegen Diphtheriegift, Hühner gegen Tetanusgift unempfänglich, die Schildkröte, sowie der Alligator ist gegen Tetanustoxin völlig resistent, letzterer dagegen sehr empfänglich für Diphtheriegift. Frösche sind bei niedriger Temperatur (10°) gegen Tetanustoxin unempfänglich, bei Temperaturen von 30° ab dagegen sehr empfänglich.

Dieser natürliche Giftschutz ist jedoch kein absoluter. Bei Hühnern kann man durch sehr große Mengen von Tetanusgift tödlichen Starrkrampf hervorrufen; sind die Hühner durch Kälte geschwächt, so genügen schon kleine Dosen. Injiziert man das Tetanustoxin direkt ins Gehirn nach der Methode von Roux und Borrel, so gelingt es noch leichter das Huhn zu töten. Ebenso ist das Diphtheriegift für Ratten in das Gehirn gespritzt schon in kleinen Mengen sicher tödlich, während es subkutan oder intraperitoneal injiziert völlig unschädlich ist.

Außerordentlich verschieden ist die Giftempfänglichkeit bei Tieren, welche verschiedenen Species angehören. Ein Diphtheriegift, welches in der Menge von 0,04 ccm die tödliche Dosis für 1 kg lebend Meerschweinchengewicht enthält, ist für 1 kg lebend Mäusegewicht erst in der 20000fachen Menge tödlich; für eine Maus von 10 g bedarf es 0,1 ccm eines solchen Giftes. Von einem starken Tetanusgift genügen 0,00000033 ccm, um ein Meerschweinchen von 300 g zu töten, (die tödliche Dosis von Strychnin würde etwa 0,0015 g betragen) und $^{1}/_{4000}$ ccm (also etwa $^{1}/_{200}$ Tropfen), um ein Pferd von 500 kg Gewicht zu töten. Setzt man nun die Menge Gift, die subkutan beigebracht ein Gramm Pferdegewicht tötet, gleich eins, so braucht man nach Knorr

für	1 g Meerschweinchengewicht	2 Einheiten Gift
„	1 g Ziegengewicht	4 „ „

für 1 g Mäusegewicht	13	Einheiten Gift
„ 1 g Kaninchengewicht	2000	„ „
„ 1 g Huhngewicht	200000	„ „

Über die Ursache der natürlichen Giftresistenz haben wir noch keine völlig genügende Erklärung. Nach der Entdeckung der Antitoxine lag es nahe, das Blutserum der betreffenden Tiere auf ihren Antitoxingehalt zu untersuchen, doch zeigte sich weder im Blut des Huhnes (Tetanus), noch in dem der Ratte (Diphtherie) eine Spur von Antitoxin. Dagegen kann das Blut dieser natürlich giftresistenten Tiere z. B. nach der Einverleibung von Tetanusgift mehrere Monate hindurch giftig wirken und auf andere empfängliche Tiere übertragen Tetanus erzeugen, während die blutliefernden Tiere selbst völlig gesund bleiben. Da also das Toxin bei solchen Tieren sehr lange unverändert im Blut zirkuliert und offenbar sehr langsam und erst nach längerer Zeit ausgeschieden wird, so kann die natürliche Giftresistenz nicht in der raschen Zerstörung und Ausscheidung der Toxine beruhen. Man hat daher dieselbe auf eine angeborene Unempfänglichkeit der Zellelemente zurückgeführt (histogene Giftimmunität nach v. Behring), doch stehen damit die Versuche von Roux und Borrel nicht im Einklang. Nach der Ehrlichschen Seitenkettentheorie beruht die Giftresistenz gewisser Tierspecies auf dem vollkommenen Fehlen aller Angriffspunkte des Toxins am Zellprotoplasma; wie wir später sehen werden, bilden solche Tiere nach Toxineinverleibung kein Antitoxin. Spritzt man z. B. den gegen Tetanusgift völlig unempfänglichen Schildkröten Tetanustoxin ein, so bleiben sie gesund, in ihrem Blut finden sich aber noch 4 Monate nach der Giftinjektion so große Giftmengen, daß Mäuse nach Einspritzung desselben an Tetanus zu Grunde gehen.

II. Erworbene Immunität.

Die erworbene Immunität kann entweder natürlich erworben sein (durch Überstehen der Krankheiten) oder künstlich erworben durch entsprechende Maßnahmen (Schutzimpfung).

Eine natürlich erworbene Immunität wird bei manchen Infektionskrankheiten durch das einmalige Überstehen der Krankheit hervorgerufen. Ein verhältnismäßig langer Schutz wird bei dem Überstehen der exanthematischen Krankheiten (Pocken, Scharlach, Masern), auch bei Typhus und Pest beobachtet. Ebenso schützt bei den Tieren das Überstehen von Rinderpest, Lungenseuche, Schafpocken, Brustseuche und Rauschbrand für lange Zeit. Cholera bewirkt einen kürzer dauernden Schutz. Bei einer Reihe anderer Infektionskrankheiten (Gonorrhoe, Diphtherie, Rekurrens, Influenza, Pneumonie) wird dagegen nach dem einmaligen Überstehen keine Immunität erreicht und einzelne schaffen sogar eine Disposition für eine spätere Erkrankung (Erysipel). Manche Krankheiten bewirken wohl für einige Zeit Immunität, aber nicht ausnahmslos und nicht gleichartig bei den verschiedenen Tierspecies; so rezidiviert z. B. der Milzbrand nachweislich bei Menschen und Pferden, während Hammel und Rinder durch einmaliges Überstehen der Krankheit für längere Zeit geschützt sind.

Von größter Wichtigkeit ist es, daß auch abortiv, d. h. ganz leicht verlaufende Fälle einer Infektionskrankheit häufig denselben Schutz gewähren wie schwere Erkrankungen. Besonders bei Scharlach-, Cholera- und Typhusepidemien kann man oft beobachten, daß außerordentlich leicht verlaufende Fälle einen ebenso vollen Schutz gegen die gleiche Krankheit hinterlassen, wie Erkrankungen der schwersten Art. Solche ganz leicht Erkrankte fühlen sich, wie dies bei größeren Typhus- und Choleraepidemien öfters gesehen wurde, unter Umständen gar nicht krank und sind trotzdem gegen eine spätere Infektion geschützt.

Diese Erfahrungen führten schon frühzeitig dazu, den Schutz künstlich hervorzurufen. So pflegte man bei leichten Masernepidemien in Familien bei der Erkrankung eines Kindes die anderen absichtlich der Ansteckung auszusetzen und so gegen eine spätere, vielleicht schwerer verlaufende Infektion zu schützen. Nach der Entdeckung der spezifischen Krankheitserreger gelang es dann bei einer Reihe von Infektionskrankheiten durch Verimpfung der abgeschwächten Bakterien einen Schutz gegen die nachfolgende Infektion mit vollvirulentem Material zu erreichen (Schutzimpfung). Durch die Forschungen von R. Koch, v. Behring, Ehrlich, R. Pfeiffer und Gruber wurde dann die Ursache und das Wesen der erworbenen Immunität genauer festgestellt.

Wesen und Ursachen der erworbenen Immunität.

Die Ursachen der erworbenen, und zwar sowohl der natürlich als der künstlich erworbenen Immunität, sind wenigstens zum Teil in dem Auftreten einer Reihe von Schutzstoffen zu suchen.

Zunächst kann es sich um eine Erhöhung der natürlichen Resistenz, also namentlich um eine Vermehrung der Alexine und der allgemeinen baktericiden Fähigkeit der Säfte nach der Krankheit handeln. Bekanntlich wird bei vielen Infektionskrankheiten während der Genesung Hyperleukocytose beobachtet; es ist nicht unmöglich, daß der Körper nach Überstehen einer Krankheit besser durch Leukocytose und damit durch reichlichere Sekretion von Alexinen antwortet. Nach Metschnikoff besteht bei immun gewordenen Tieren eine weit ausgesprochenere Phagocytose als bei empfänglichen; durch das einmalige Überstehen der Krankheit sollen die Phagocyten noch rascher und sicherer ihre vernichtende Tätigkeit auszuüben befähigt werden, die intracelluläre Verdauung der Mikroben soll intensiver werden.

Wichtiger als diese Änderungen in der natürlichen Resistenz, die sich gleichmäßig gegenüber verschiedenen parasitären Krankheiten geltend machen, ist das Auftreten von spezifischen Schutzstoffen, welche sich unter dem Einfluß der für die betreffende Infektionskrankheit spezifischen Erreger bilden und zwar gleichfalls bei der natürlich wie bei der künstlich erworbenen Immunität. Meist werden übrigens beide Vorgänge, sowohl die vermehrte natürliche Resistenz als auch die Bildung spezifischer Schutz-

stoffe parallel nebeneinander hergehen und die Heilung als das Produkt beider Faktoren zu betrachten sein.

Auch hier müssen wir wieder zwischen Bakterienimmunität und Giftimmunität unterscheiden. Durch die erworbene Immunität gegenüber den lebenden Bakterien erlangt der Organismus keinen Schutz gegen die bakteriellen Toxine, und bei der Giftimmunität bleibt die Empfänglichkeit den das Toxin produzierenden Bakterien gegenüber voll erhalten. Die Schutzstoffe bei der erworbenen Giftimmunität sind die Antitoxine, die bei der Bakterienimmunität die Bakteriolysine und die Agglutinine.

Antitoxine.

Die Antitoxine wirken in der Art, daß sie die von den Bakterien produzierten Toxine neutralisieren und so den schädlichen Einfluß dieser Gifte auf den Organismus verhindern. Gewisse Bakterien (besonders Diphtherie- und Tetanusbazillen) bilden, wie wir gesehen haben, lösliche Toxine, und die Krankheit selbst beruht auf einer Vergiftung durch diese Giftstoffe. Werden Tiere mit nicht tödlichen Mengen von Toxin geimpft, so treten, wie v. Behring zeigte, im Serum dieser Tiere nach einer bestimmten Zeit Stoffe auf, die neu eingeführtes Toxin zu binden und dadurch die Zellen des Organismus vor der Einwirkung des Giftes zu schützen vermögen. Durch methodische Einverleibung von anfangs kleinen und allmählich immer mehr steigenden Giftdosen kann man Tiere gegen große Toxinmengen immunisieren. Auf jede Toxininjektion folgt eine Reaktion des Körpers, und dabei kommt es zur Bildung von Antitoxin. Gradweise mit der immer weiter gehenden Giftgewöhnung nimmt auch das sich im Organismus bildende Antitoxin an Menge zu. Diese antitoxischen Substanzen sind frei im Blut der betreffenden Tiere vorhanden. Wird den Tieren Blut entzogen, so ist das daraus abgeschiedene Blutserum im stande, normale nicht vorbehandelte Tiere gegen eine sicher tödliche Giftdose zu schützen, ja sogar schon kranke Tiere zu heilen. Bringt man in einem Reagenzglase Toxin und eine entsprechende Menge Antitoxin zusammen, so ist diese Mischung völlig unschädlich. Die Neutralisierung des Toxins durch das Antitoxin vollzieht sich also sowohl im lebenden Organismus wie im Reagenzglase. Auf die

lebenden Diphtherie- oder Tetanusbazillen wirken die Antitoxine nicht, nur auf die von diesen Bazillen gebildeten Gifte.

Außer gegen Diphtherie- und Tetanustoxin gelang es auch Antitoxine gegen eine Reihe anderer Bakteriengifte (Botulismus-, Pyocyaneustoxin), dann gegen mehrere Pflanzengifte (Ricin, Abrin, Crotin, Robin, Pollentoxin) sowie gegen tierische Gifte (Schlangengift, Aalgift, Krötengift, Spinnengift) herzustellen. Die von Ehrlich ausgeführten Versuche mit Ricin und Abrin sind deshalb von Bedeutung, weil sie zum ersten Male die grundlegenden Gesetze der quantitativen Steigerung der Giftimmunität darlegten und die Möglichkeit einer mathematischen Berechnung des Immmunitätsgrades zeigten. Im allgemeinen wirken die Antitoxine spezifisch, d. h. Diphtherieantitoxin wirkt nur gegen Diphtheriegift, Tetanusantitoxin nur gegen Tetanustoxin.

Die chemische Natur der Antitoxine ist noch wenig bekannt. Dieselben sind verhältnismäßig widerstandsfähig gegen äußere Einflüsse, jedenfalls resistenter als die Alexine und als die Toxine. Das Tetanusantitoxin erträgt nach Buchner 70—80°, die Einwirkung des Sonnenlichts, sogar die Fäulnis, ohne zerstört zu werden. Alle Versuche haben ferner ergeben, daß die Antitoxine Eiweißkörper sind oder jedenfalls fest an Eiweißkörpern haften; die Darstellung der reinen Antitoxine ist noch nicht gelungen.

Über die Wirkungsweise der Antitoxine auf die Toxine waren lange Zeit die Meinungen geteilt. Anfangs nahm man eine direkte Zerstörung des Giftes im rein chemischen Sinne an, wobei das Antitoxin keinen Schaden leidet. Dagegen sprach zunächst der Versuch von Buchner, welcher zeigte, daß Mischungen von Tetanusgift und -antitoxin, die für Mäuse unschädlich waren, für Meerschweinchen noch wirksam waren. Roux und Vaillard zeigten dann, das derartige für gesunde Meerschweinchen völlig unschädliche Gemische giftig wirkten auf Meerschweinchen, denen außerdem noch andere Bakterien oder Bakterienprodukte injiziert wurden. Calmette, sowie Wassermann fanden endlich, daß man aus neutralen Mischungen von Schlangen- oder Pyocyaneusgift und dem betreffenden Antitoxin durch Erhitzen das Toxin wieder frei machen kann. Wurde ein solches Gemisch auf 100° erhitzt, so war es wieder giftig; durch erneute Zumischung von Immunserum konnte die in der gekochten Mischung auftretende Giftwirkung

wieder aufgehoben werden. Auch für andere Toxin-Antitoxingemische ist eine solche Dissociierbarkeit durch Hitze festgestellt. Aus diesen Untersuchungen geht hervor, daß das Gift durch den Kontakt mit dem Antitoxin nicht zerstört wird.

Buchner und Roux nahmen auf Grund ihrer eben erwähnten Versuche an, daß es sich bei der Wirkung des Antitoxins auf das Toxin um einen mehr indirekten Ausgleich im Organismus handle; es sollte durch Beeinflussung der Körperzellen eine Art schnellster Immunisierung eintreten. Doch zeigte Ehrlich, daß eine derartige Einwirkung auch im Reagenzglase, also außerhalb des Organismus und ohne die Beteiligung der Körperzellen sich nachweisen läßt. Das giftige Alkaloid des Ricinussamens, das Ricin, ruft im Blut eigentümliche Gerinnungen (Agglutination) hervor, indem sich die roten Blutkörperchen zu Häufchen zusammenballen und auf den Boden sinken. Diese Wirkung des Ricins bleibt aber aus, wenn Serum gegen Ricin immunisierter Tiere (Antiricin) zugesetzt wird, und zwar bestehen genau dieselben quantitativen Verhältnisse im Reagenzglas und innerhalb des Organismus; dieselben Antiricinmengen, welche im Glas die Blutfällung verhindern, heben auch die Giftwirkung im Tierkörper auf. Dieselbe Einwirkung des Antitoxins in vitro wurde bei dem Kobragift, bei dem hämolytisch wirkenden Aalserum und Crotin, sowie beim Tetanolysin festgestellt.

Da bei dieser Einwirkung von Toxin und Antitoxin in vitro ein Einfluß vitaler Vorgänge auf die Beziehungen zwischen diesen beiden Substanzen ausgeschlossen ist, so müssen wir annehmen, daß es sich hierbei um eine unmittelbare, rein chemische Bindung handelt, ohne daß dabei das Gift zerstört wird. Gift und Gegengift tritt in eine gegenseitige lockere chemische Verbindung, eine Art Doppelverbindung, und bildet so einen ungiftigen, für die Körperzellen indifferenten Stoff, etwa wie Säure und Alkali sich zu einer neutralen Salzlösung verbindet. Es kann daher auch unter Umständen aus der ungiftigen Verbindung das Gift wieder hergestellt werden. Für diese Auffassung sprechen außer den eben erwähnten Versuchen die von Ehrlich und Madsen erbrachten Beweise, daß die Vereinigung von Antitoxin und Gift in ganz bestimmten meßbaren Verhältnissen, genau wie bei chemischen Reaktionen verläuft. Dieselbe Menge Antitoxin macht eine bestimmte Menge Gift um so vollkommener unwirksam, je länger sie darauf einwirkt, und um so

rascher, je höher die Temperatur ist, bei der das Gemisch stehen bleibt (bei 37° rascher als bei 20°). Ferner geht die Vereinigung des Toxins und des Antitoxins im allgemeinen nach dem Gesetz der Multipla vor sich, d. h. wenn eine Einheit Gift durch eine gewisse Menge Antitoxin neutralisiert wird, so vermag die doppelte Menge Antitoxin auch die doppelte Toxinmenge zu binden. Endlich wird in konzentrierten Lösungen das Toxin vom Antitoxin schneller gebunden als in verdünnten. Arrhenius und Madsen konnten sogar die Wärmeentwickelung, welche bei der Verbindung zwischen Toxin und Antitoxin stattfindet, direkt bestimmen, sie war ziemlich beträchtlich und betrug etwa die Hälfte von derjenigen, welche bei der Neutralisation einer starken Säure durch eine starke Base freigemacht wird. Besonders beweisend für die chemische Verbindung des Toxins mit dem Antitoxin sind die eben erwähnten Versuche mit Schlangen- und Pyocyaneusgift; bringt man es mit dem antitoxischen Serum zusammen, so wird es ungiftig; erhitzt man das Gemisch auf 80°, so wird die Mischung giftig, da das Antitoxin das Erhitzen nicht erträgt, wohl aber das Toxin. Sind Toxin und Antitoxin 15 Minuten zusammengewesen, so ist die Bindung so fest geworden, daß die Trennung durch Erwärmen nicht mehr gelingt. Ferner spricht für eine Bindung des Toxins eine Beobachtung von Martin und Cherry; das Diphtherietoxin geht allein durch ein Gelatinefilter hindurch, das Antitoxin dagegen nicht; eine bis zur völligen Unwirksamkeit mit antitoxischem Serum längere Zeit versetzte Toxinlösung geht auch nicht mehr durch; es muß also eine Verbindung des Toxins mit dem Antitoxin stattgefunden haben, welche die Filtration desselben verhindert. Auch am Tierkörper läßt sich das Eintreten einer chemischen Bindung zeigen (Roemer). Wird eine starke Dosis von dem Gift der Iequiritybohne, dem Abrin, im Reagenzglas mit einem Antiabrin-(Iequiritol-)Serum gemischt und das Gemisch einem Kaninchen in das Auge geträufelt, so tritt keine Spur einer Entzündung auf. Wird dagegen das Antitoxin getrennt vom Toxin in einer Menge, die zur Neutralisierung in vitro genügt, auf die Bindehaut gebracht, so tritt eine heftige Iequirity-Entzündung auf und zwar deshalb, weil das Serum viel schneller aus dem Konjunktivalsack verschwindet als das fest haftende Gift. Die Entzündung bleibt also nur aus, wenn in einem Gemisch das Toxin vollständig vom Antitoxin gebunden ist.

Die Fähigkeit der Antitoxinbildung kommt nur, soweit bis jetzt bekannt, gewissen bakteriellen, tierischen oder pflanzlichen Toxinen, dagegen keinem der chemisch definierten Gifte zu. Die Eigenschaft des Organismus, sich an Alkaloide wie Morphium u. a. zu gewöhnen, beruht nicht auf einer Antitoxinbildung, das Serum der mit Morphium behandelten Tiere hat keine deutlichen antitoxischen Eigenschaften, vielmehr entledigt sich der Körper des Morphinisten der enormen eingeführten Dosen Morphium dadurch, daß er die Fähigkeit erworben hat, das Morphin viel schneller und viel vollständiger als der Körper des normalen Individuums zu eliminieren. Die Giftwirkung der meisten Toxine ist im Gegensatz zu der Wirkung der chemisch definierten Gifte charakterisiert durch die Inkubationszeit, die durch keine Vergrößerung der Dosis auch bei direkter Einverleibung in die Blutbahn aufzuheben ist. Aus diesen Besonderheiten der Toxine ist nach Ehrlich zu schließen, daß ihre Wirkung im Organismus verschieden sein muß von der Wirkung der übrigen Gifte. Bei den Toxinen handelt es sich um eine Bindung an gewisse Zellbezirke, bei den giftigen Alkaloiden dagegen um bloße Ablagerung in den Organen, wie sie bei Vorgängen fester Lösung oder lockerer Salzbildung gefunden wird.

Verschiedene Beobachtungen bestimmten Ehrlich, beim Toxin zwei verschiedene Atomgruppen zu unterscheiden: die haptophore und die toxophore Gruppe. Zunächst wird das Toxin vermittelst der haptophoren Gruppe an die Organe gebunden, die eigentliche Giftwirkung erfolgt erst durch die toxophore Gruppe. Man kann also analytisch den Vorgang der Toxinwirkung in zwei Phasen zerlegen: die Bindung des Toxins an die Organe — Wirkung der haptophoren Gruppe — und den Eintritt der Giftwirkung — Aktion der toxophoren Gruppe. Beide Gruppen lassen sich experimentell trennen. So wirkt beim Frosch die haptophore Gruppe schon in der Kälte, die toxophore aber erst in der Wärme auf die Zellen ein. Bei einer Temperatur von 8° wird das Tetanustoxin zwar gebunden, aber keine Giftwirkung ausgelöst; wird der Frosch auf 25° gebracht, so tritt nach einer Inkubation von 8 bis 12 Tagen Tetanus auf (Wirkung der toxophoren Gruppe), bei einer Temperatur von 37° sogar schon nach 4 Tagen. Wenn man Fröschen nach Injektion von Tetanusgift und Aufenthalt in der Kälte eine Menge von Tetanusantitoxin einspritzt, die das vorher injizierte Toxin hätte

überreichlich neutralisieren müssen, wenn das Toxin noch frei kreisen würde und nun die Tiere in die Wärme brachte, so trat Tetanus auf; in der Kälte war also bereits das Toxin gebunden, als das Antitoxin in den Organismus gelangte.

Die genauere Analyse der Toxine zeigte, daß die toxophore Gruppe gegen äußere Einflüsse empfindlicher ist als die haptophore Gruppe. Ehrlich hatte beobachtet, daß Giftlösungen im Laufe der Zeit schon bei einfacher Aufbewahrung oder noch mehr durch Erwärmen ihre Toxizität in erheblichem Maße vermindern; so entsteht z. B. aus dem Diphtheriegift eine vollkommen ungiftige Modifikation, das Toxoid, bei dem die toxophore Gruppe vollständig fehlt und nur die haptophore erhalten ist. Da die erstere Gruppe gegen äußere Einflüsse viel empfindlicher ist als die letztere, so lassen sich auch künstlich Toxoide durch verschiedene Eingriffe, z. B. durch Erwärmen erzeugen. Man bekommt auch mit diesen modifizierten Giften Antitoxine; hoch empfindliche Tiere, wie Mäuse und Meerschweinchen können sogar nur mit Hilfe von Toxoiden in leichter und schneller Weise immunisiert werden. Diese ungiftigen Modifikationen der Toxine binden aber die Antitoxine ebenso wie die Toxine selbst. Ferner enthält das Diphtheriegift auch oft noch eine weitere Modifikation, das Toxon, d. h. das die diphtheritischen Spätlähmungen bei Menschen und Tieren hervorrufende Gift. Man kann mit Toxon immunisieren und Antitoxon erzeugen, also Körper, welche das Auftreten der Spätlähmungen verhindern. Auch bei anderen Giften ergab die genaue Untersuchung die Notwendigkeit, eine Mehrheit von Giften anzunehmen. Das Gift, welches der Tetanusbazillus bei Züchtung in Bouillon secerniert, setzt sich aus mindestens 2 Toxinen zusammen, deren eines, das Tetanustoxin, auf das Nervensytem einwirkt und die charakteristischen Krampfsymptome herbeiführt, das andere, das Tetanolysin, die roten Blutkörperchen auflöst. Dementsprechend bilden sich im Organismus nach Einverleibung des Tetanustoxins Antikörper gegen das Tetanusspasmin und gegen das Tetanolysin. Beim Schlangengift lassen sich sogar 4 verschiedene Gifte nachweisen.

Die Inkubation des Tetanus-, Diphtherie- und Botulismusgiftes bei Warmblütern beruht nach Ehrlich auf der langsamen Wirkung der toxophoren Gruppe, trotzdem das Gift sehr rasch gebunden wird (haptophore Gruppe). Die Inkubationszeit kann aber außer-

ordentlich kurz sein, wie beim Schlangengift, dem Gift des Aalserums u. a. Während der Inkubationszeit, noch vor Ausbruch irgend welcher Vergiftungssymptome wird die Verbindung des Toxins mit dem Protoplasma eine immer festere.

Diesen Ehrlichschen Anschauungen gegenüber haben Arrhenius und Madsen eine physikalisch-chemische Erklärung über die Bindungsverhältnisse zwischen Toxin und Antitoxin aufgestellt; sie konnten für die Einwirkung von Tetanolysin und dem entsprechenden Antitoxin eine Formel aufstellen, die dem Guldberg-Waageschen Gesetze entspricht. Gestützt hierauf versuchten die Forscher diese Verhältnisse bei ganz einfachen Blutgiften festzustellen, z. B. bei einer schwachen Base, dem Ammoniak und einer schwachen Säure, der Borsäure. Es ergab sich, daß, wenn das Ammoniak als Hämolysin, die Borsäure als Antihämolysin aufgefaßt wird, der Neutralisationsvorgang sehr ähnlich verläuft wie bei Tetanolysin und Antitoxin, daraus schlossen sie, daß es sich auch bei der Sättigung von Toxin und Antitoxin um Reaktionen einheitlicher Substanzen mit schwacher Affinität handelt und daß die komplizierten Befunde von Ehrlich bei den Toxinen nicht der Ausdruck einer Vielheit von Giften und Giftmodifikationen seien. Demgegenüber hat Ehrlich, v. Dungern und Sachs am Diphtheriegift und Tetanusgift gezeigt, daß die Bindungserscheinungen bei der Vereinigung von Toxin und Antitoxin nicht durch das Massenwirkungsgesetz erklärt werden können und daß es sich bei diesen Giften nicht um eine einheitliche Substanz, die sich mit dem Antitoxin nach dem Borsäure-Ammoniak-Schema vereinigen würde, handelt. Nach der Anschauung von Bordet, Eisenberg u. a. bleibt in scheinbar völlig neutralen Toxin-Antitoxingemischen die selbständige Existenz von freiem Toxin und freiem Antitoxin neben der Toxin-Antitoxinverbindung bestehen. Dadurch ließe sich die Beobachtung von Buchner erklären, daß Toxin-Antitoxingemische von Tetanus, die für Mäuse fast oder ganz unschädlich waren, bei den empfindlicheren Meerschweinchen noch Tetanus hervorriefen. Jedenfalls bedarf es noch weiterer Forschungen zur Entscheidung, welche dieser verschiedenen Anschauungen die richtige ist.

Was die Entstehung der Antitoxine betrifft, so sind dieselben nach Ehrlich als Reaktionsprodukte der lebenden Körperzellen und zwar hauptsächlich der für das Gift empfindlichen Zellen auf-

zufassen. Ehrlich hat für diesen Vorgang eine Theorie, die Seitenkettentheorie, aufgestellt, welche, auf dem Boden chemischer Vorstellungen erwachsen, die Entstehung aller bei der Immunität sich bildenden Schutzstoffe von einem physiologischen Gesichtspunkt aus zu erklären sucht. Wir müssen für die Toxine als Grundbedingung der Giftwirkung eine spezifische Bindung an das Protoplasma gewisser Zellbezirke annehmen. Ein Gift ist für den Organismus nur krankmachend oder tödlich, wenn es an bestimmte Bestandteile im lebenden Organismus gebunden wird. So muß z. B. das Tetanusgift, welches vom Rückenmark ausgehende Symptome, die Krampferscheinungen, erzeugt, an gewisse Teile des Rückenmarks gebunden werden, um diese Wirkung vollbringen zu können. Zur Bindung der haptophoren Gruppe der Toxine dienen nach der Ehrlichschen Theorie gewisse Seitenketten des Protoplasmas, die auch als Rezeptoren bezeichnet werden. Das Molekül eines jeden funktionierenden Protoplasmas besteht nämlich aus einem Kern, dem Leistungskern (ähnlich dem Benzolkern gedacht), und aus einer gewissen Zahl demselben angefügten Seitenketten oder Rezeptoren von verschiedener Funktion. Im normalen Leben des Protoplasmas dienen diese Rezeptoren der Ernährung, indem sie alle möglichen in den Organismus gelangten fremdartigen Stoffe zu Nahrungszwecken an sich reißen und für den Leistungskern assimilieren. Die Toxine als Produkte pflanzlicher und tierischer Zellen haben nun gewisse haptophore Gruppen mit den Nährstoffmolekülen gemeinsam und werden infolgedessen von geeigneten Rezeptoren des Protoplasmas verankert. Eine solche Verankerung kann aber nur stattfinden, wenn die haptophoren Gruppen des Toxins und der Rezeptoren aufeinanderpassen „wie das Schloß zum Schlüssel paßt". Die Besetzung von Rezeptoren durch die haptophore Gruppe der Toxine bedingt aber für das Leben, besonders die Ernährung der Zelle einen Defekt. Bei sehr großen Giftdosen oder sehr empfindlichen Zellen tritt der Tod der Zelle ein, ist die Wirkung nicht so stark oder werden weniger empfindliche Zellen von dem Gift getroffen, so tritt nur eine Reizung ein. Der Defekt löst Regenerationserscheinungen aus, derart, daß die durch die Besetzung ihrer natürlichen Funktion entzogenen Rezeptoren neugebildet werden. Einem von Weigert begründeten biologischen Gesetze folgend, bleibt die Neubildung nicht auf den Ersatz des Defektes beschränkt,

sondern es erfolgt eine Überregeneration. Diese Überregeneration kann durch fortgesetzte Toxinzufuhr so gesteigert werden, daß die Zelle nicht mehr im stande ist, die übergroße Menge von Rezeptoren zu tragen, und es erfolgt eine Abstoßung von Rezeptoren in die Blutflüssigkeit, wo sie sich längere Zeit halten. Diese frei zirkulierenden Rezeptoren sind die Antitoxine, es sind dies also normale, nur übermäßig erzeugte Zellenbestandteile. Entsprechend ihrer Entstehung haben sie die Eigenschaft, die haptophore Gruppe des entsprechenden Toxins chemisch zu binden, bewahrt, sie sind daher befähigt, schon innerhalb der Blutbahn das Gift abzufangen, von den rezeptorenführenden und deshalb giftgefährdeten Zellen abzulenken und so die Zelle vor dem Angriff der Toxine zu schützen (aktive Immunisierung). In den Kreislauf eines zweiten Organismus gebracht, üben diese freien Rezeptoren naturgemäß dieselbe Wirkung aus (passive Immunisierung). Ebenso wie die Toxine können auch andere Substanzen, wie wir sehen werden, die Bildung von Antikörpern anregen, wenn der entsprechende Rezeptor in der Zelle enthalten ist, aber nur solche Substanzen, die vom Zellprotoplasma gebunden werden, sind fähig zur Bildung von Antikörpern Veranlassung zu geben.

Wenn in einem Tierkörper gar keine passenden Rezeptoren vorhanden sind, so kann das Gift nicht wirken, es wird nicht gebunden, und es können sich keine Antitoxine bilden. Injiziert man einer Schildkröte Tetanustoxin, so bleibt, wie schon erwähnt, das Tier gesund, es findet auch keine Antitoxinbildung statt, die Zellen besitzen keine Rezeptoren für das Tetanusgift, sie binden es nicht, so daß das Gift noch lange Zeit nach der Injektion im Blute nachweisbar ist. Ebenso verhält sich die Taube gegen Lyssagift, das in das Gehirn eingebrachte Lyssagift ist nach 20 Tagen noch darin nachzuweisen, es tritt keine Spur von Erkrankung, aber auch keine Spur von Antitoxinbildung auf. Andere Tiere produzieren dagegen Antitoxin gegen Gifte, trotzdem sie gegen dieselben unempfindlich sind. Der Alligator bindet injiziertes Tetanusgift, es verschwindet sehr schnell aus seinem Blute. Doch erkrankt er nicht, weil die Zellen gegen die toxophore Gruppe unempfindlich sind, andererseits bildet er im Gegensatz zu der Schildkröte reichliche Mengen von Antitoxin. Eine Reihe von Tierarten produziert nach Einverleibung von Tetanusgift Tetanusantitoxin, ohne daß es zu krankhaften

Störungen des Zentralnervensystems kommt, indem andere Organe ihres Körpers bindende Gruppen für das Toxin haben und die Rezeptoren dieser Organe die Antitoxinproduktion übernehmen. So besitzt nach Wassermann das Kaninchen im Gegensatz zum Meerschweinchen nicht nur im Zentralnervensystem, sondern auch in der Milz und Leber Rezeptoren für die Verankerung des Tetanusgiftes, also in Organen, die durchaus nicht durch besondere Empfindlichkeit für dieses Toxin ausgezeichnet sind. Kaninchen können daher an Tetanus erliegen, ohne die typischen Kontrakturen zu zeigen (Tetanus ohne Tetanus); trotzdem bilden sie Antitoxin. Nach v. Behring greift das Tetanusgift namentlich die zum vasomotorischen Apparat gehörigen Zellen an.

Zur Erzeugung des Antitoxins genügt auch die haptophore Gruppe des Toxins allein, da die Bindung der haptophoren Gruppe an die Seitenketten des Protoplasmas die Überproduktion und Abstoßung derselben bewirkt. Nach Wassermann und Bruck muß aber dabei die Bindung mit einem bestimmten Grad von Reiz einhergehen, um die Abstoßung der Receptoren zu erzielen; mit einem vollkommen ungiftig gewordenen Tetanustoxin, also der reinen haptophoren Gruppe ließen sich keine beträchtlichen Mengen von Antitoxin erzeugen, wohl aber mit einem noch schwach wirkenden Gift, das noch Spuren toxophorer Gruppen enthält; es genügen also ganz minimale Reize dazu. Ebenso kommt es nicht zur Antitoxinbildung bei Einspritzung eines genau neutralisierten Gemisches von Toxin und Antitoxin.

Die Grundzüge der Ehrlichschen Seitenkettentheorie lassen sich also kurz folgendermaßen zusammenfassen: ein Gift ist nur krankmachend für solche Individuen, welche eine das Gift chemisch bindende Substanz in bestimmten lebenden Zellen besitzen. Die Teile der Zellen, an welche das Gift gebunden wird, sind die Seitenketten oder Rezeptoren. Die Antitoxine entstehen, wenn diese Seitenketten abgestoßen werden und in das Blut übergehen, mit anderen Worten: dieselben Organe, welche eine spezifische Beziehung zu den Toxinmolekülen besitzen, sind auch die Produzenten des zugehörigen Antitoxins. Die Antitoxine sind die im Verlauf des Immunisierungsprozesses abgestoßenen und immer wieder regenerierten Rezeptoren, also die in Lösung gegangenen Bestandteile der normalen Zellen. v. Behring drückt die Ehrlichsche Hypo-

these so aus: dieselbe Substanz im lebenden Körper, welche in der Zelle gelegen, Voraussetzung und Bedingung einer Vergiftung ist, wird Ursache der Heilung, wenn sie sich in der Blutflüssigkeit befindet und das daselbst vorhandene Toxin durch seine Bindung und Neutralisation verhindert, an die empfindlichen Zellen heranzutreten. Nach einem Vergleich von Weigert verhält sich das Antitoxin ähnlich wie ein richtig angebrachter Blitzableiter, der den Blitz vom Gebäude fernhält, während dieselbe Eisenmasse, unrichtig angebracht, das gerade Gegenteil davon bewirkt und den Blitz in das betreffende Gebäude hineinleiten kann.

Eine wichtige Stütze für diese Theorie erbrachten die Untersuchungen von Wassermann. Da das Tetanustoxin in erster Linie auf die Zellen des Zentralnervensystems wirkt, so war anzunehmen, daß das normale Rückenmark im stande sein muß, auch außerhalb des Organismus in vitro Tetanusgift zu binden. Dies war in der Tat der Fall. Wurde Meerschweinchen Tetanusgift und eine Emulsion von Meerschweinchengehirn injiziert, so blieben die Tiere am Leben; schwächer schützte eine Emulsion von Rückenmark. Die anderen Organe des Meerschweinchens waren völlig unwirksam. Auch das Gehirn anderer Säugetiere, wie des Menschen, des Pferdes, des Kaninchens vermag Tetanusgift unschädlich zu machen; das Gehirn des gegen Tetanus resistenten Huhnes hat dagegen nur geringe Wirkung. Nach Untersuchungen von Blumenthal, sowie von Ransom wird das Tetanusgift auch im lebenden Tier vom Zentralnervensystem gebunden. Wenn man Tetanusgift in tödlichen Dosen empfindlichen Tieren einspritzt und nach dem Tode derselben die einzelnen Organe auf ihren Giftgehalt untersucht, so lassen sich überall beträchtliche Giftmengen nachweisen, nur nicht im Zentralnervensystem. Ferner verliert das Nervengewebe dieser Tiere je nach der Menge des eingeführten Toxins und der Art der Injektion entweder teilweise oder vollkommen die Eigenschaft, als Emulsion antitoxisch zu wirken, und kann sogar toxisch werden. Auch das Botulismusgift, das zum Nervensystem Beziehungen hat, wird vom Zentralnervensystem gebunden, dagegen nicht das Diphtheriegift, das klinisch keine Verwandtschaft zum Zentralnervensystem hat. Für die Ehrlichsche Anschauung sprechen auch Abrin-Immunisierungsversuche von Roemer von der Konjunktiva aus. Da die Konjunktiva spezifische Beziehungen zu den Gift-

molekülen des Abrins besitzt, die sich in einer sehr lebhaften Entzündung äußert, so war anzunehmen, daß sie auch bei der Immunisierung eine Rolle spielen mußte. In der Tat hatte bei einem Kaninchen, welches vom rechten Auge aus immunisiert und in der dritten Woche getötet worden war, die Konjunktiva dieses Auges deutliche giftneutralisierende Wirkung, — eine Maus, die eine Mischung von Abrin und dieser Konjunktiva erhielt, blieb gesund —, während die Konjunktiva des anderen Auges wirkungslos war.

Von verschiedenen Seiten wurde dem Wassermannschen Versuche eine andere Deutung beigelegt. Marie fand nämlich, daß bei getrennter Injektion von Gift und Gehirn selbst große Gehirnmengen keinen Schutz ausübten. Metschnikoff glaubte daher, daß es sich nicht um eine Entgiftung durch Gehirnsubstanz in vitro handle, sondern sah die leukocytenanlockende Wirkung des zusammen mit dem Gift injizierten Gehirnbreies als die Ursache an; die Leukocyten zerstören das Gift, und das Gehirn ist nur das Mittel, um diese herbeizulocken. Andere Forscher, wie Gruber, halten die ganze Wirkung des Gehirns für eine einfache Absorptionserscheinung, doch spricht gegen diese Auffassung die von Marx gefundene Tatsache, daß Mengen von Meerschweinchengehirn, die als solche gegen Tetanus nicht schützen, mit nichtschützenden Mengen von Antitoxin zu schützenden Dosen sich summieren; die giftneutralisierenden Wirkungen des Gehirnes und des Antitoxins sind also Funktionen, die prinzipiell als gleichwertige angesehen werden müssen. Gegen eine einfache Absorption spricht ferner das spezifische Giftbindungsvermögen des Gehirns der tetanusempfindlichen Tiere, während andere Organe unwirksam sind, besonders aber die Tatsache, daß nur die graue, also zellenhaltige Substanz des Zentralnervensystems Toxin zu binden vermag, nicht aber die weiße Substanz, und endlich daß das Gehirn durch das Kochen seine bindende Fähigkeit verliert.

Die Seitenkettentheorie erklärt die wichtigste und wunderbarste Eigenschaft der Antitoxine und überhaupt aller Antikörper, nämlich ihre Spezifität und ihre spezifische Entstehung einfach dadurch, daß die spezifische Beziehung des Toxins zu dem zugehörigen Reaktionsprodukt des Organismus gar nicht erst entsteht, sondern schon vorgebildet vorliegt. Bei der Vielheit der Gifte und der dagegen gebildeten Antitoxine ist es nach Ehrlich wenig wahrscheinlich, daß die Körperzellen, deren Funktion, die Bildung der Antikörper, als ein reaktiver Vorgang anzunehmen ist, jedesmal ganz neue, bis dahin unbekannte Atomgruppierungen im Körper schaffen sollten, vielmehr lag der Gedanke nahe, daß sich in den Zellen physiologische Analoga der spezifisch bindenden Antikörpergruppe vorfinden. Von verschiedenen Seiten wurden auch im normalen Blutserum eine Reihe von Antitoxinen nachgewiesen. So fanden

Wassermann und Abel das Blut von Personen, welche niemals Diphtherie überstanden hatten, wirksam gegen Diphtheriegift. Ebenso zeigte das Serum von normalen Pferden in 20—30 % der untersuchten Tiere antitoxische Wirkung gegenüber dem Diphtheriegift, obwohl die Pferde gegen Diphtheriebazillen refraktär sind. Außerdem enthält das Pferdeserum Antitetanolysin, ferner Antistaphylotoxin und noch andere gegen bakterielle blutlösende Gifte gerichtete Antikörper.

Die prinzipielle Unabhängigkeit der Antitoxine von dem chemischen Aufbau der Toxine macht es verständlich, daß eine absolute Spezifizität der Antitoxinwirkung nicht besteht; sie kann gegen verschiedene Toxine, welche die gleiche haptophore Gruppe besitzen, wirksam sein, so schützt z. B. Antiricin auch gegen Abrin und Robin, Antitoxin gegen Schlangengift wirkt auch gegen Skorpiongift.

Von einer Reihe von Forschern wurde gegen die Ehrlichsche Theorie Bedenken erhoben. Buchner hielt es bei der großen Zahl der schon bekannten Antikörper für wenig wahrscheinlich, daß alle diese Stoffe schon vor der Immunisierung in dem betreffenden Tier nur in viel geringerer Zahl als Seitenketten vorhanden gewesen seien; er erklärte die Spezifität dadurch, daß die Antitoxine einfach die in den Körpersäften entgifteten modifizierten Gifte seien; in dem Antitoxin ist ein gewisser Rest des Toxins erhalten geblieben, welcher durch Anlagerung von Körpereiweiß eben für den Organismus unschädlich geworden, aber vermöge seines Toxinkernes eine spezifische Verwandtschaft zu neuem Toxin behalten hat. Gegen diese Möglichkeit spricht aber die Tatsache, daß die Menge des im Organismus gebildeten Antitoxins der des Giftes in keiner Weise entspricht; wie Knorr zeigte, wird durch Injektion vom Tetanusgift beim Pferde eine Menge gebildet, welche das 100000 fache der verwandten Giftdosis zu neutralisieren vermag. Roux und Vaillard zeigten ferner, daß man einem gegen Tetanus immunisierten Tiere durch wiederholte Aderlässe die gesamte Menge des Blutes entziehen kann und daß das stets neu regenerierte Blut doch noch dieselbe oder nahezu dieselbe antitoxische Kraft wie das ursprüngliche besaß, wenn auch keine einzige Toxininjektion mehr gemacht wurde. Wäre die auf diese Weise entzogene Antitoxinmenge aus dem eingeführten Toxin entstanden gewesen, so hätte, nachdem schon längst die letzte Spur des Giftes aus dem

Körper verschwunden war, eine außerordentliche Verarmung des Blutes an Antitoxin eintreten müssen. Es zeigte sich aber im Gegenteil, daß der Antitoxingehalt des Blutes in kurzer Zeit wieder auf das alte Niveau anstieg. Endlich erzielten Salomonsen und Madsen eine Steigerung des Antitoxingehalts des Blutes bei einem aktiv immunisierten Tiere durch Behandlung des Tieres mit Stoffen, welche die Sekretion der Körperzellen überhaupt steigern, wie z. B. mit Pilokarpin. Diese Beobachtungen sprechen gegen die Annahme, daß das Antitoxin ein im Körper umgewandeltes Toxin ist.

Gruber, ebenso Metschnikoff halten es aber doch für wahrscheinlich, daß die Antitoxine und ebenso alle andern Antikörper irgendwie von den Stoffen, welchen sie entgegenwirken, abstammen. Bei der großen Zahl der schon bekannten Antikörper hält es Gruber für wenig wahrscheinlich, daß alle diese Stoffe normale Bestandteile des Blutes seien, die nur je nach Bedarf reichlicher produziert werden, sondern sie sind als Sekrete bestimmter Körperzellen unter der Wirkung des Toxinreizes aufzufassen. Die Antitoxinproduktion ist ein selbständiger Vorgang vom Charakter der Sekretion; es sind aber nicht die giftempfindlichen, sondern andere Organe, etwa die blutbildenden oder die Drüsen für innere Sekretion, welche die Antikörper liefern. Alles, was die Tätigkeit der secernierenden Organe beeinflußt, würde dann auch die Antitoxinbildung und -absonderung beeinflussen. Eine ähnliche Anschauung hat auch Metschnikoff; er hält es für wohl denkbar, daß das Toxin innerhalb der Zellen umgewandelt und dann in äußerst feiner Verteilung mit anderen immunisierenden Substanzen von ihnen secerniert wird; diese Sekretion erfolgt allmählich, bei Injektion von Reizmitteln wie Pilokarpin aber rasch. Die Zellen spielen also auch nach diesen Forschern eine Rolle, aber der Unterschied zwischen ihrer und der Ehrlichschen Anschauung besteht darin, daß nach ihrer Ansicht das in den Zellen abgelagerte und die Sekretion der Immunsubstanzen hervorrufende Toxin in den Antitoxinen wieder erscheint und deren Spezifität bedingt, während nach der Ehrlichschen Anschauung das Toxin wohl die Produktion und Abstoßung der Seitenketten (Antitoxine) verursacht, seinerseits aber mit den Antitoxinen nichts zu tun hat. Ferner ist nach Gruber das die Antitoxine secernierende Organ nicht das für das Gift empfindliche, unter der Giftwirkung erkrankte, sondern ein gesundes; nur ein

solches Organ ist zur Antitoxinerzeugung befähigt, welches für die toxophore Gruppe des Giftes unempfindlich ist. Das Huhn, dem man große Mengen von Tetanustoxin subkutan oder intravenös einspritzt, bildet reichlich Antitoxin, ohne die geringsten Krankheitserscheinungen zu zeigen. Bei intracerebraler Injektion stirbt es dagegen durch ganz geringe Toxinmengen an Tetanus. Nach der Seitenkettentheorie könnte man das so erklären, daß ebenso wie wir es früher beim Kaninchen beschrieben haben, die Antitoxinbildung außer im Gehirn und Rückenmark auch in anderen Organen erfolgen kann, welche das Gift binden.

Bakteriolysine.

Während die Antitoxine nur auf die von den Bakterien gebildeten Gifte wirken und die Bakterien selbst völlig unbeeinflußt lassen, vernichten die Schutzstoffe bei der natürlich oder künstlich erworbenen Bakterienimmunität, die sogen. Bakteriolysine, die lebenden Infektionserreger und verleihen so dem Organismus auf dem direktesten Wege Schutz gegen die Invasion der Krankheitserreger. Derartige Schutzstoffe finden sich in dem Blute von Menschen und Tieren, welche eine natürliche oder künstliche Cholera- oder Typhusinfektion durchgemacht haben. Die Art und Weise, wie diese von R. Pfeiffer entdeckten bakteriolytischen Stoffe wirken, läßt sich beobachten, indem man eine Mischung von hochwertigem verdünntem Immunserum, z. B. von Choleraserum und der betreffenden Bakterien (Choleravibrionen) einem Meerschweinchen in die Bauchhöhle spritzt und dann von Zeit zu Zeit mit Glaskapillaren Tropfen des Exsudates entnimmt und frisch oder gefärbt untersucht. Die Bakterien gehen in kürzester Zeit auf eigentümliche Weise in dem Peritonealinhalt zu Grunde, sie büßen fast momentan ihre Beweglichkeit ein, fangen nach 10 Minuten an aufzuquellen und verwandeln sich nach weiteren 10 Minuten in kleine mikrokokkenähnliche Kügelchen (Degenerationsformen der zu Grunde gehenden Vibrionen). Nach weiteren 20 Minuten ist auch von diesen Vibrionentrümmern fast nichts mehr zu sehen. Die Choleravibrionen haben sich in dem Bauchhöhleninhalt aufgelöst, indem sie dabei eine eigentümliche fadenziehende Beschaffenheit dem Exsudate verleihen. Das Tier bleibt am Leben. In der Bauchhöhle eines Tieres, dem Choleravibrionen ohne Serum oder ein

Gemisch von Vibrionen und normalem Serum eingespritzt werden, bleiben dagegen diese beweglich, vermehren sich und bedingen den Tod des Tieres. Der gleiche Vernichtungsprozeß zeigt sich, wenn man einem künstlich gegen Cholera hochimmunisierten Meerschweinchen Choleravibrionen allein in die Bauchhöhle einspritzt (Pfeifferscher Phänomen).

Antitoxische Eigenschaften gegenüber den in den Bakterien enthaltenen Giftstoffen besitzen diese Körper nicht, wenigstens nicht in erheblichem Grade, wie überhaupt die Endotoxine keine Antitoxine bilden, ja es können sogar Tiere, in deren Bauchhöhle das Serum eine Auflösung der Bakterien herbeigeführt hat, an diesen intracellulären, nun durch die Auflösung frei gewordenen Giften zu Grunde gehen. Namentlich wird dies der Fall sein, wenn die Zahl der im Organismus kreisenden Bakterien eine große ist.

Diese bakteriolytischen Stoffe wirken, besonders in dem Serum hochimmunisierter Tiere, noch in sehr starken Verdünnungen; so reichen von hochwertigem Choleraserum $^1/_{10}$ mg aus, um eine sicher tödliche Menge Cholerakultur im Peritoneum zur Auflösung zu bringen. Bakteriolysine wurden außer bei Typhus und Cholera noch gegenüber vielen anderen Infektionserregern (Pest, B. pyocyaneum, B. coli u. a.) gewonnen. Die Herstellung eines Immunserums bei Tieren werden wir später (siehe: Aktive Immunisierung) kennen lernen; man spritzt einem Tier lebende, abgeschwächte oder abgetötete Kulturen ein und entnimmt nach einiger Zeit das Serum.

Die Wirkung des Immunserums bei der Bakteriolyse ist eine quantitative, man kann also wie beim antitoxischen Serum die Sera titrieren, d. h. die Mindestmenge von Serum ermitteln, die gerade noch im stande ist, im Tierkörper eine bestimmte Menge einer Bakterienkultur zur Auflösung zu bringen. Die Virulenz der Kultur ist dabei von großer Bedeutung, zur Auflösung von hochvirulenten Kulturen ist weit mehr Serum nötig als für eine wenig virulente Kultur. Das bei den Antitoxinen giltige Gesetz der multiplen Proportion hat für die Bakterienimmunität keine Geltung; es gelingt nicht, gegen Multipla der Infektionsdosis durch Multipla der Serumdosis zu schützen.

Die bakteriolytische Wirkung des Immunserums ist im allgemeinen eine spezifische, Choleraserum löst nur Choleravibrionen, Typhusserum nur Typhusbazillen, weshalb ein solches Serum zur

Differentialdiagnose der echten Choleravibrionen von den verschiedenen anderen Vibrionenarten und der Typhusbazillen von dem B. coli und den verschiedenen typhusähnlichen Mikroben sich eignet. Wenn beispielsweise eine pathogene Vibrionenkultur unter dem Einfluß eines wirksamen Choleraserums in entsprechender Verdünnung mit Bouillon sich nach 20 bis 30 Minuten in Körnchen verwandelt, so spricht dies für Choleravibrionen. Fällt dagegen die Reaktion negativ aus, so handelt es sich nicht um Cholerabakterien. Allerdings ist, wie weitere Untersuchungen gezeigt haben, die Reaktion insofern nicht absolut spezifisch, als z. B. das Typhusserum auf manche dem Typhusbazillus verwandte Stämme des B. coli etwas stärker abtötend wirkt als Normalserum, aber niemals ebenso intensiv wie auf die zur Immunisierung verwandten Typhusbazillen selbst; doch sind die Unterschiede in den Serummengen beträchtlich. In diesem Befund kommt die Gattungsverwandtschaft der betreffenden Bakterien zum Ausdruck (Gruppenreaktion).

Als die Bildungsstätte der bakteriolytischen Stoffe konnte R. Pfeiffer und Marx für Cholera, A. Wassermann für Typhus die blutbildenden Organe, insbesondere die Milz, das Knochenmark und die Lymphdrüsen feststellen. In den Organen beginnt die Produktion der Schutzstoffe bei der künstlichen Choleraimmunisierung bereits nach 24 Stunden und nimmt gegen den 4. bis 5. Tag immer mehr zu. Von diesen Organen aus werden dann die Schutzstoffe an das Blutserum abgegeben, womit die Immunisierung des Körpers beendigt ist. Nach neueren Untersuchungen von A. Wassermann vermag unter Umständen jede Zelle, welche im stande ist, Infektionsstoffe zu binden, auch die betreffenden Bakteriolysine zu produzieren; wenn man einer Reihe von Kaninchen Typhusbazillen intravenös, einer anderen Reihe intrapleural und anderen intraperitoneal einspritzt, so zeigt je nach der Wahl der Eingangspforte entweder das Serum oder das Pleuraexsudat oder das Peritonealexsudat einen besonders starken Gehalt an Antikörpern. Die Zellen beantworten also den Kontakt mit Bakterien durch lokale immunisatorische Reaktionen. Die bei manchen Krankheiten durch einmaliges Überstehen erworbene lokale Resistenz der Gewebe, z. B. der Darmschleimhaut gegenüber den Typhusbazillen beruht nach Wassermann auf einer uns noch unbekannten spezifischen biologischen Umstimmung des Gewebes, so daß später eindringende

Typhusbazillen keine Wirkung auf die Zelle mehr haben. Diese lokale Immunität der Gewebe gegenüber den Infektionserregern ist aber mit der Serum-Immunität nicht identisch.

Auch die Bakteriolysine sind ebensowenig wie die Antitoxine etwa nur direkte Umwandlungsprodukte der Bakterien. Wie Kolle und Friedberger zeigten, regt schon eine einmalige Injektion von kleinsten Mengen Cholerabakterien bei Menschen und Tieren eine sehr starke Produktion von Immunkörpern an, deren Menge in gar keinem Verhältnis zu den einverleibten Bakteriendosen steht. Durch 1 mg abgetöteter Cholerakultur werden beim Menschen Bakteriolysine erzeugt, welche viele Tausend Milligramm Choleravibrionen im Meerschweinchen auflösen. Bei intravenöser Injektion bedarf es sogar nur unendlich kleiner Mengen, $^1/_{1000}$ mg einer abgetöteten Cholerakultur, um bei Kaninchen Immunserum zu erzeugen; bei subkutaner Injektion müssen dagegen größere Mengen genommen werden. Nach R. Pfeiffer ist das Auftreten der Bakteriolysine als spezifische Sekretion auf spezifischen Reiz aufzufassen.

Nach R. Pfeiffer sind die Bakteriolysine nicht dialysierbar, gehören also zu den kolloiden Substanzen; sie sind weder Albumine noch Globuline, sondern sie werden bei der Fällung nur mechanisch mit niedergerissen. Sie zeigen ferner das physikalische und chemische Verhalten der Fermente; sie werden nämlich bei der Auflösung der Bakterien zwar gebunden, es tritt aber kein Verbrauch ein, und sie werden immer wieder frei und aktionsfähig ganz analog dem Verhalten der echten Fermente.

R. Pfeiffer glaubte ursprünglich, daß die baktericiden Sera ihre Wirksamkeit nur im Tierkörper entfalten können, da im Reagenzglase keine beträchtliche bakterientötende Kraft nachzuweisen war; ferner hatte er gefunden, daß vorher ganz unwirksame Cholera-serum-Verdünnungen nach 20 Minuten langem Verweilen im Meerschweinchenperitoneum so verändert wurden, daß nun auch außerhalb des Organismus ganz ausgesprochene Bakteriolyse zu stande kam. R. Pfeiffer nahm daher an, daß die wirksame Substanz des Immunserums in demselben in einer inaktiven Form vorhanden sei und erst im Tierkörper durch ein aktives Eingreifen der Körperzellen wirksam werde. Doch konnten Metschnikoff und Bordet, sowie Gruber und Durham zeigen, daß ein Immunserum auch außerhalb des Tierkörpers in vitro wirksam gemacht werden kann,

wenn man ihm etwas frisches, an sich nicht bakteriolytisch wirkendes normales Blutserum zusetzt; ebenso wirkt ganz frisch entnommenes Immunserum, dagegen ist älteres, schon länger stehendes Immunserum unwirksam. Die bakteriolytische Wirkung verschwindet also spontan beim Stehen des Serums.

C. Fraenkel und Sobernheim machten die wichtige Beobachtung, daß man durch Erhitzen auf 60° einem Immunserum seine bактericiden Eigenschaften völlig nehmen, daß man aber mit einem solchen Serum dennoch Tiere vor der tödlichen Infektion mit Choleravibrionen schützen kann. Wie Bordet dann zeigte, verliert ein außerhalb des Körpers bakterіcid wirkendes Serum durch Erwärmen auf 50—60° diese Kraft vollständig; ein solches wirkungslos gemachtes Serum übt aber im Tierversuch unveränderte Schutzkraft aus und gewinnt auch im Reagenzglase die ursprüngliche Lösungskraft durch Zusatz einer kleinen Menge normalen Ziegen- oder Meerschweinchenserums, welche an und für sich nicht lösend ist. Man bezeichnet diese Vorgänge als Inaktivierung und Reaktivierung eines Serums. Bei der Bakteriolyse wirken also zwei Substanzen neben- und miteinander, eine im Immunblut enthaltene bei 60° haltbare, welche den Träger der spezifischen Schutzwirkung darstellt und welche Ehrlich als Immunkörper oder Amboceptor bezeichnet, und eine zweite, leicht zerstörbare (beim Stehen, beim Erhitzen auf 60°), welche in jedem normalen Serum vorkommt, das Alexin (Buchner) oder Komplement (Ehrlich). Die eigentliche abtötende Kraft kommt dem Komplement zu, während dem Immunkörper eine wichtige Vermittlerrolle zwischen dem Komplement und der betreffenden Bakterienart zufällt. Der durch die Vorbehandlung eines Tieres mit einer Bakterienart entstehende Immunkörper wirkt spezifisch nur auf den Mikroben, welcher im gegebenen Falle zur Vorbehandlung diente, während die nicht spezifischen Alexine oder Komplemente auf alle möglichen Bakterien wirken. Der Alexingehalt der Immunsera ist absolut nicht größer als der normaler Sera, der bedeutende Unterschied in der Wirkung beider Serumarten kann daher nur auf deren verschiedenen Gehalt an Immunkörpern bezogen werden. Wir werden den Mechanismus der Wirkung dieser beiden Komponenten bei der Besprechung der ganz analog den Bakteriolysinen wirkenden Hämolysine genauer erörtern, da die Versuche bei diesen für das Experiment viel bequemeren

Stoffen angestellt wurden und sich dort die Verhältnisse leichter darstellen lassen.

Für die therapeutische Wirksamkeit eines baktericiden Immunserums sind beide Komponenten, der Immunkörper und das Komplement, von derselben Bedeutung. Bei der Immunisierung mit Bakterien kommt es zu einer gesteigerten Bildung solcher Immunkörper, welche eine spezifische Affinität zu den betreffenden Bakterien haben, nicht aber zur Vermehrung von Komplement, so daß durch Injektion von Immunserum wohl Immunkörper, nicht aber Komplemente einverleibt werden. Außerdem enthält jedes längere Zeit aufbewahrte Immunserum wenig oder gar kein Komplement, da dieses, wie wir früher gesehen haben, sehr labil ist. Ohne Komplement ist aber eine Auflösung und Vernichtung der Bakterien unmöglich. Bei Krankheiten sind aber gerade die Komplemente vermindert. Wie schon erwähnt, wird der Komplementgehalt des Serums durch die verschiedensten äußeren schwächenden Einflüsse (Hungern, Vergiftungen, Infektionen, chronische Eiterung) verringert. Wassermann versuchte in solchen Fällen von Komplementmangel, in welchen selbst hohe Gaben von Immunserum keine baktericide Wirkung hatten, bei Tieren eine Besserung des Erfolges durch gleichzeitige Injektion eines frischen kompletierenden Serums zu erzielen, und zwar mit Erfolg. Doch sind diese Resultate unsicher, da die Komplemente verschiedener Tierarten in ihrer Wirkung zwar sehr ähnlich, aber doch nicht ganz identisch sind, außerdem gehen die eingeführten fremdartigen Komplemente infolge von Bindung meist zu Grunde oder aber es bilden sich im Organismus die gleich zu besprechenden Antikomplemente. Nach Wechsberg haben wir daher von der gleichzeitigen Injektion eines kompletierenden Serums keine wesentliche Besserung in den Erfolgen bakfericider Heilsera beim Menschen zu erwarten. Aussichtsreicher ist es, solche Sera zu verwenden, deren Immunkörper in ausgiebiger Weise im menschlichen Serum selbst hierzu passende Komplemente finden. Wir führen mit dem Immunserum den Immunkörper ein, das Komplement muß das zu heilende Individuum selbst liefern, was ja dadurch ermöglicht wird, daß das Komplement ein normaler Bestandteil jedes Serums ist. Da die Komplemente des Körpers im Laufe der Krankheit vermindert oder zerstört werden, so wird es auch mit großen Mengen von baktericidem Immunserum nicht ge-

lingen, einen von Bakterien überschwemmten Organismus im letzten Stadium der Erkrankung zu retten, da der durch die Bakterien vergiftete Körper die Immunkörper nicht mehr zu kompletieren vermag. Der therapeutischen Anwendung der bactericiden Immunsera ist dadurch eine große Einschränkung gesetzt. Außerdem ist aber für die Kompletierung eines Immunkörpers nicht jedes Komplement geeignet. So fand Sobernheim, daß ein von Hammeln gewonnenes Milzbrand-Immunserum, das andere Hammel ausgezeichnet schützt, bei Kaninchen auch in größten Gaben fast unwirksam ist, offenbar deshalb, weil der vom Hammel stammende Immunkörper im Organismus des Kaninchens nicht kompletiert wird. Wie ferner Wechsberg zeigte, findet der durch Immunisierung von Tauben gegen Vibrio Metschnikoff entstehende Immunkörper im Taubenserum ein Komplement, der durch Immunisierung von Kaninchen erhaltene aber nicht; dementsprechend war nur das von Tauben gewonnene Immunserum im stande, Tauben gegen eine tödliche Infektion mit Vibrio Metschnikoff zu schützen. Für die Anwendung der bactericiden Heilsera beim Menschen empfiehlt es sich daher, Tiere zur Immunisierung zu wählen, die dem Menschen möglichst nahe stehen (Affen). Ein zweiter Weg ist der, daß man möglichst verschiedene Tierarten verwendet und die so gewonnenen Immunsera mischt. Bei einer solchen Mischung haben wir eher Aussicht, daß sich im Menschen zu den eingeführten Immunkörpern passende Komplemente finden. Derartige von verschiedensten Tierarten gewonnene Sera sind schon hergestellt worden.

Wie M. Neisser und Wechsberg auf Grund baktericider Reagenzglasversuche zeigten, ist aber nicht nur eine absolute Menge von Immunkörpern und Komplement zur Abtötung einer bestimmten Menge von Bakterien nötig, sondern die beiden Komponenten müssen auch in einem relativen Mengenverhältnis zueinander vorhanden sein. Durch einen bedeutenden Überschuß von Immunkörpern kann die baktericide Wirkung aufgehoben werden. Ähnliche Beobachtungen hatten schon früher Loeffler und Abel, sowie Pfeiffer bei Tierversuchen gemacht, ohne eine Erklärung hierfür abgeben zu können; bei Infektion einer Reihe von Tieren mit der gleichen Kultur blieben nach Injektion eines baktericiden Serums nur die Tiere mit einer mittleren Dose des Serums am Leben, während die Tiere mit den großen Dosen ebenso starben,

wie die mit den zu kleinen. Nach Neisser und Wechsberg ist in diesen Fällen ein Überschuß an Immunkörpern vorhanden, welche die Komplemente in Beschlag nehmen (Komplementablenkung). Unter Umständen kann also sogar ein Individuum seine natürliche Resistenz dadurch verlieren, daß es im Verhältnis zu der Menge seines Komplements eine zu große Menge Immunkörper produziert, die dann nicht vorteilhaft, sondern nachteilig sind.

Ähnlich wie man beim Tier durch Einverleibung von Toxin ein Antitoxin erzeugen kann, gelingt es auch gegen Immunkörper und Komplement spezifisch wirkende Antikörper herzustellen. Die Herstellung eines Anti-Immunkörpers ist allerdings schwer und bis jetzt nur in wenigen Fällen gelungen z. B. beim Choleraimmunserum, dagegen läßt sich ein Anti-Komplement verhältnismäßig leicht gewinnen. Spritzt man z. B. einem Kaninchen mehrmals normales Meerschweinchenserum ein, so bekommt das Serum des Kaninchens nach einiger Zeit die Eigenschaft, die im normalen Meerschweinchenserum enthaltenen Komplemente zu binden und so unwirksam zu machen. Wassermann benützte diese Anti-Komplemente, um zu beweisen, daß die Komplemente oder Alexine eine Bedeutung für die natürliche Resistenz haben. Injizierte er einem Meerschweinchen eine 40fache tödliche Dosis Typhuskultur in die Bauchhöhle mit 3 ccm normalem inaktiviertem ($^1/_2$ Stunde auf 60° erhitztem) Kaninchenserum, so blieb das Tier am Leben; nahm er aber statt des normalen Kaninchenserums dasjenige eines Kaninchens, das vorher mit normalem Meerschweinchenserum vorbehandelt war und also Anti-Komplement gegenüber den Komplementen des normalen Meerschweinchenorganismus enthielt, dann wurde der Organismus der Infektion nicht mehr Herr, und das Tier erlag der Typhusinfektion. Es war also durch die Bindung des Komplementes gelungen, die natürliche Resistenz des Meerschweinchens gegen eine bestimmte Menge Typhuskultur aufzuheben.

Von verschiedenen Seiten wird neuerdings darauf hingewiesen, daß das Auftreten von bakteriolytischen Stoffen im Blut nicht die ursächliche Bedeutung für die erworbene Bakterienimmunität darstellt, wie man annimmt. So beobachtete Jürgens einen schweren Typhusrückfall zu einer Zeit, wo das Serum starke bakteriolytische Eigenschaften hatte; trotz der normalen Bildung von Immunkörpern war also Immunität nicht erreicht worden. Auch Bail hält die Bakteriolyse nur für einen von bestimmten Versuchsbedingungen abhängigen Vorgang; er stellt eine neue Theorie auf, die sich teilweise an schon früher ausgesprochene

Anschauungen von Kruse und Deutsch anlehnt. Danach muß ein Bazillus, um sich im Körper eines Tieres halten zu können, über die Möglichkeit verfügen, die Schutzkräfte desselben, die wohl zum größten Teil zelliger Natur sind, zu überwinden; dazu dienen ihm Stoffe, die Aggressine (von Kruse früher Lysine genannt), die er nach Art eines Toxins erzeugt. Vermöge der Aggressine hält der Bazillus die Schutzkräfte des Körpers fern und vermag sich daher ungestört zu vermehren. Die Aggressine des Typhusbazillus und Choleravibrio werden im Exsudat entsprechend geimpfter Meerschweinchen gefunden; sie werden dort in stärkstem Maße gebildet, wo die Bakterien den schwersten Kampf zu bestehen haben, so z. B. bei Milzbrand im Oedem an der Impfstelle. Wird ein solches Exsudat von allen Zellen und Keimen durch Zentrifugieren befreit, so zeigt es zwei charakteristische Eigenschaften. Bakterienmengen, die an und für sich nicht tödlich sind, führen im Verein mit dem aggressinhaltigen Exsudat den Tod herbei, ferner lassen sich Meerschweinchen durch wiederholte Einspritzung von aggressinhaltigem keimfreiem Exsudat gegen tödliche und übertödliche Bakterienmengen schützen. Diese Immunität ist von der baktericiden verschieden, es wird sogar damit die schützende Wirkung eines baktericiden Immunserums in der Bauchhöhle von Meerschweinchen aufgehoben. Es gelang Hühner und Tauben durch Behandlung mit aggressinhaltigem Exsudat, das durch Zentrifugieren und 3stündiges Erhitzen auf 44° keimfrei gemacht wurde, gegen die tödliche Infektion mit Hühnercholera zu schützen, also gegen eine Erkrankung, bei der bis jetzt eine Immunisierung nur ausnahmsweise gelang. Weitere Untersuchungen werden ergeben, ob diese vielversprechenden Versuche in der Immunisierungspraxis sich bewähren.

Agglutinine.

Außer den bakteriolytischen Substanzen findet man bei der Bakterienimmunität im Blutserum noch eine andere Art von Stoffen: die Agglutinine, welche von Gruber und Durham und fast gleichzeitig und unabhängig von R. Pfeiffer und Kolle beschrieben und einem genauen Studium unterworfen wurden. Das Serum von Typhus- und Cholerakranken oder -rekonvaleszenten, sowie von künstlich gegen diese Bakterien immunisierten Tieren beeinflußt im Reagenzglase die Typhus- bezw. Cholerabakterien in ganz eigentümlicher Weise; die vorher beweglichen Bakterien ballen sich zusammen, sie verlieren ihre Beweglichkeit, bilden kleine Flocken, die allmählich immer größer werden und zu Boden fallen, so daß die vorher gleichmäßig getrübte Flüssigkeit sich schließlich vollkommen klärt. Diese Art von Stoffen wurde wegen ihrer aufquellenden Einwirkung auf die Bakterienhüllen und des angeblich dadurch bedingten Klebrigwerdens der Bakterien von Gruber als Agglutinine (Verkleber) bezeichnet.

Allerdings läßt sich eine eigentliche Quellung der Bakterienhüllen mikroskopisch nicht beobachten. Nach Paltauf beruht die Agglutination darauf, daß die Bakterien spezifische Stoffe an ihr Medium abgeben, welche vom Serum gefällt werden, sie werden dann durch den in der Flüssigkeit entstehenden Niederschlag umhüllt und rein mechanisch mit zu Boden gerissen, gerade wie sonst feine suspendierte Teilchen durch massigere Niederschläge mitgenommen und die Flüssigkeit geklärt wird. In vieler Beziehung ähnelt das Phänomen der Agglutination den Kolloidreaktionen.

In unverdünntem Zustande gibt auch normales Blutserum sehr häufig Agglutination, von einer spezifischen Wirkung kann man erst bei stärkeren Verdünnungen (mindestens 1 : 50) sprechen; meist sind aber die Agglutinine im Immunserum in viel größeren Mengen vorhanden, so zeigt das Serum von Typhuskranken und -rekonvaleszenten oft noch bei 1 : 5000 deutliche agglutinierende Wirkung.

Eine Schädigung oder Abtötung der Mikroben ist mit der Agglutination nicht verbunden; die Bakterien bleiben lebensfähig und vermehren sich sogar oft noch in agglutiniertem Zustande. Namentlich tritt dies deutlich zu Tage, wenn man in das spezifische Serum die betreffende Bakterienart hineinbringt und das Wachstum derselben in diesem Serum mit dem in einem normalen Serum vergleicht. Man beobachtet dann oft, daß die Bakterien in dem spezifischen Serum in Fäden zusammengeballt wachsen. So fand Pfaundler, daß B. coli und Proteus vulgaris in spezifischem Serum in langen, untereinander verfilzten Fäden wächst (Fadenreaktion).

Die agglutinierenden Substanzen werden, wie Gruber und Durham zuerst zeigten, bei der Mischung mit Bakterien von diesen gebunden; das durch Abzentrifugieren von den Bakterien befreite Serum agglutiniert neu eingesäte Bakterien nicht mehr. Die Agglutinine gehen nach Ehrlich mit den Bakterienzellen, auf welche sie spezifisch wirken, eine lockere Verbindung ein. Man kann durch chemische Mittel die agglutinierende Substanz wieder aus den agglutinierten Bazillen extrahieren, so daß dann die Agglutinine, die soeben völlig gebunden waren, wieder andere Bakterien zu agglutinieren vermögen.

Gegen äußere Einflüsse sind die Agglutinine verhältnismäßig widerstandsfähig; längeres Erhitzen auf 55—60° schädigt sie nicht; erst durch höhere Hitzegrade (70°) werden sie zerstört. Dadurch

unterscheiden sie sich schon von den Bakteriolysinen, die ihre Wirkung schon durch Erhitzen auf 56° infolge der Zerstörung der Komplemente verlieren. Durch Zusatz von normalem Serum werden die Agglutinine nicht reaktiviert. Sie sind also nicht komplexer Natur, d. h. zu ihrer Wirksamkeit bedarf es nicht des Zusammenwirkens der zwei Komponenten: Immunkörper und Komplement; da das Komplement wegfällt, so sind die Agglutinine viel stabiler. Diffuses Tageslicht hat ebenso wie Austrocknung und Fäulnis wenig Einfluß auf diese Substanzen. Dagegen gehen sie in alten Serumproben leicht zu Grunde; es bilden sich Agglutinoide; es empfiehlt sich daher, um hochwirksame Sera lange wirksam zu erhalten, diese vorsichtig im Vakuum einzutrocknen. Derartige eingetrocknete Sera werden z. B. im Institut für Infektionskrankheiten vorrätig gehalten. Beim Gebrauch werden sie in physiol. Kochsalzlösung aufgelöst. Durch Porzellanfilter scheinen sie wenigstens zum Teil zurückgehalten zu werden, dagegen sind sie dialysierbar.

Über die Bildungsstätte der Agglutinine ist noch wenig bekannt; ob dieselbe wie die der bakteriolytischen Stoffe in der Milz, den Lymphdrüsen oder dem Knochenmark zu suchen ist, ist noch nicht sicher bewiesen.

Im allgemeinen ist die Agglutinationswirkung eine spezifische, d. h. Choleraserum agglutiniert nur Choleravibrionen, Typhusserum nur Typhusbazillen, und es wurde daher die Reaktion, wie die Pfeiffersche Reaktion zu differentialdiagnostischen Zwecken bei der Identifizierung von Cholera-, Typhus-, Ruhr-, Pestbakterien sowie von Staphylokokken, Meningokokken u. a. empfohlen. Allerdings ist, wie schon Gruber bei seiner ersten Mitteilung betonte, die Wirkung der Agglutinine keine streng begrenzte, da auch verwandte Arten je nach dem Grade der Verwandtschaft mehr oder weniger stark beeinflußt werden; so wird das B. coli und der B. enteritidis von Typhusserum auch bei Verdünnungen von 1 : 30 bis 1 : 50 agglutiniert; ebenso wirkt Choleraserum auch agglutinierend auf einige andere Vibrionen (Gruppenreaktion). Namentlich ist dies der Fall bei sehr starkem Serum. Nach Zupnik müssen wir alle Immunitätsreaktionen nicht als art-, sondern als gattungspezifisch ansehen. Diese Erscheinung beruht nach Ehrlich, wie wir später sehen werden, darauf, das die Receptoren nahestehender Bakterienspecies zum Teil identisch sind; so enthält der

Typhusbazillus Receptoren, die auch beim B. coli vorkommen. Bei sehr hochwertigem Immunserum ist die Gruppenagglutination mehr ausgesprochen als bei schwächer wirksamem. Doch steht dieser Befund mit der spezifischen Wirkungsweise der Immunsera nicht in wesentlichem Widerspruch, da die Unterschiede in der zur Reaktion nötigen Menge des spezifischen Serums ganz bedeutende sind. Echte Typhusbazillen werden durch weit geringere Mengen (1 : 100 bis 1 : 500) agglutiniert, als das B. coli oder der B. enteritidis. Für differentialdiagnostische Zwecke ist daher eine quantitative Austitrierung der Wirksamkeit des Serums notwendig.

Außerdem läßt sich die spezifische Agglutination zur Diagnose von Krankheiten (Serodiagnose) verwerten, wie Gruber und Grünbaum zuerst zeigten. Praktische Bedeutung hat die Reaktion insbesondere bei der Typhusdiagnose gewonnen, nachdem Widal an einem großen Krankenmaterial gezeigt hatte, daß das Serum schon im frühen Stadium des Typhus, in der ersten und zweiten Woche agglutinierende Eigenschaften besitzen kann.

Die Technik der Gruber-Widalschen Reaktion (Genaueres bei Rostoski, Die Serumdiagnostik. Würzburger Abhandlungen 1904, und Hetsch, Die Grundlagen der Serumdiagnostik. Moderne ärztliche Bibliothek, Heft 12) ist folgende: Man gibt das Blut bezw. Blutserum eines Typhuskranken oder Typhusverdächtigen zu einer Aufschwemmung einer frisch gewachsenen Typhuskultur und zwar am besten der Aufschwemmung einer 24 stündigen Agarkultur in physiol. (0,8 proz.) Kochsalzlösung. Bouillonkulturen eignen sich weniger, da darin oft schon vorher Häufchenbildung vorkommt. Das Blut wird durch Einstich in eine Fingerkuppe oder in das Ohrläppchen gewonnen, in einer kleinen, sterilen Pipette aufgesogen und in ein kleines, enges, sterilisiertes Reagenzglas ausgeblasen. Hierauf läßt man dasselbe einige Stunden stehen, bis das Serum ausgepreßt ist oder man zentrifugiert. Dann wird die Verdünnung des Serums mit physiol. Kochsalzlösung gemacht, und zwar sofort im Verhältnis von 1:50. Da Serum von Gesunden oder von Nichttyphösen bei stärkerer Konzentration (1:30) unter Umständen auch agglutiniert, so ist diese Verdünnung als die niedrigste Grenze zu betrachten. Ist nach länger als 1, höchstens 2 Stunden die Reaktion nicht eingetreten, dann ist sie als negativ zu bezeichnen; durch Einstellen in den Brütschrank bei 37° wird die Reaktion beschleunigt. Als Kennzeichen der Reaktion benutzt man die Bildung der Häufchen unter gleichzeitiger Beobachtung einer Kontrollprobe der Aufschwemmung allein. Die Beobachtung erfolgt zunächst makroskopisch mit bloßem Auge oder der Lupe; die Reaktion ist als positiv anzusehen, wenn sich deutliche Häufchenbildung nachweisen läßt; im Verlauf einer gewissen Zeit nimmt die Agglutination an Intensität zu. Daneben erfolgt die mikroskopische Beobachtung mit schwacher Vergrößerung. Auch abgetötete Kulturen eignen sich zur Reaktion, besonders die nach der Methode von Proescher mit

Formalin abgetöteten, ferner sogar zermalmte Kulturen, wie das Fickersche Diagnostikum. Beide geben gute Resultate und sind ungefährlich, so daß auch die Reaktion außerhalb des Laboratoriums vom praktischen Arzt damit ausgeführt werden kann.

Die Reaktion tritt bei Typhuskranken oft in der 1. bis 2. Krankheitswoche ein, sie fehlte aber auch schon in der 3. Woche und wurde erst in der Rekonvaleszenz beobachtet. Sie kann aber dann, nach überstandenem Typhus, lang bestehen bleiben. Man muß deshalb bei der Schlußziehung auf das Vorhandensein oder Fehlen von Typhus aus dem Verlaufe der Reaktion vorsichtig sein. Eine positive Reaktion bei stärkeren Serumverdünnungen spricht im allgemeinen für Typhus, ausgenommen, wenn das Individuum bereits vor kürzerer oder längerer Zeit Typhus durchgemacht hat; in diesem Falle besitzt das Serum unter Umständen beträchtliche agglutinierende Werte.

Der negative Verlauf der Reaktion bei einer einmaligen Untersuchung spricht nicht mit Sicherheit gegen Typhus, da oft die Untersuchung des Blutes im Beginn der Erkrankung, ja selbst noch im Beginn der 3. Krankheitswoche oder noch später resultatlos verläuft und erst später positives Ergebnis gibt. Man muß daher bei negativer Reaktion die Untersuchung später öfters wiederholen. Wenn bei mehrfacher, über eine längere Beobachtungszeit sich erstreckende Untersuchung die Reaktion dauernd negativ ist, so ist die Diagnose Typhus unwahrscheinlich, aber nicht ganz auszuschließen; ein völliges dauerndes Ausbleiben der Reaktion bei einwandsfreien Typhusfällen ist selten. Bei negativem Verlauf ist die Reaktion stets auch mit Paratyphusbazillen auszuführen, da diese oft die Ursache von typhusartigen Erkrankungen sind.

Der diagnostische Wert der Gruber-Widalschen Reaktion ist demnach kein absoluter. Es hat sich ferner gezeigt, daß auch das Serum von Nichttyphösen agglutiniert, insbesondere wurde dies beobachtet bei Ikterus, Weilscher Krankheit, Meningitis und Puerperalfieber. Wenn auch meist die Agglutinationswerte solcher Sera niedrig sind (unter 1:50), so wurden doch gerade bei diesen Krankheiten oft recht beträchtliche Werte, sowie Schwankungen in der Agglutinationsfähigkeit, also Steigerung und Abnahme, beobachtet. Wenn also der Reaktion auch keine absolut differentialdiagnostische Bedeutung zukommt, so ist sie doch als wichtiges Unterstützungsmittel, besonders in den Anfangsstadien der Krankheit wertvoll.

Außer bei Typhus wurde die Serodiagnose auch bei anderen Krankheiten, Tuberkulose, Pest, Cholera, Dysenterie, Fleischvergiftung u. a. angewendet. Wir werden darauf später zurückkommen.

Praktisch wichtig ist, daß frisch aus dem Körper gezüchtete Bazillen schwer oder gar nicht durch spezifisches Serum agglutiniert werden und erst bei wiederholter Übertragung auf künstlichen Nährböden die Agglutinierbarkeit erlangen. Man darf also zu der Reaktion nicht frisch isolierte Kulturen verwenden; dasselbe ist der Fall gegenüber den Bakteriolysinen. Nach Müller führt der lange Kontakt der Typhusbazillen mit den spezifischen Agglutininen, wie es im Organismus der Typhuskranken sicher der Fall ist, zu einer Verminderung der Agglutinierbarkeit der Typhusbakterien. Ferner werden virulente Typhusbazillen

schwerer agglutiniert als avirulente. In vielen Laboratorien wird auf diese Verhältnisse gar nicht geachtet.

Wenn bei bestehendem Typhusverdacht die Agglutination versagt oder nur bei starker Serumkonzentration eintritt, kann man nach Stern die baktericide Reaktion des Blutserums der Typhuskranken prüfen. Hierzu werden fallende Mengen des durch Erwärmen auf 60° inaktivierten Serums einem an sich unwirksamen Gemisch von komplementhaltigem normalem Kaninchenserum und Typhusbazillen hinzugefügt; dann werden sofort und nach 3—4stündigem Aufenthalt im Brütschrank Platten gegossen. Das Serum fiebernder oder kürzlich entfieberter Typhuskranker zeigt stets in mehr als 1000facher Verdünnung deutliche Wirkung, meist noch in 50000facher und darüber. Stets ist die baktericide Reaktion noch in ganz erheblich stärkerer Verdünnung nachweisbar als die gleichzeitig geprüfte agglutinierende Wirkung. Dieser bakterioide Reagenzglasversuch kann nach M. Neisser auch sonst zur Prüfung der Wirksamkeit eines Immunserums benützt werden.

Gruber und Durham nahmen ursprünglich an, daß das infolge der Agglutinine eintretende Klebrigwerden und Quellen der Bakterienhülle eine Vorbedingung für die Auflösung der Bakterien sei; die durch das Aufquellen geschädigten Mikroben sollen leichter durch die normalen Schutzkräfte des Körpers, die Alexine, angegriffen werden; die Agglutinine wurden also mit dem Immunkörper identifiziert und die Bakteriolyse als eine Summierung von Agglutinin und Alexin betrachtet. Diese Anschauung wurde aber von verschiedenen Seiten widerlegt. Die agglutinierten Bazillen bleiben lebensfähig und wachsen weiter; auch mikroskopisch ließ sich bis jetzt, wie schon erwähnt, keine Schädigung der agglutinierten Zellen nachweisen. Ferner haben, wie R. Pfeiffer zeigte, sehr starke Serumverdünnungen, die im Reagenzglas nicht die geringste Agglutinationswirkung zeigten, im Meerschweinchenperitoneum stark bakteriolytische Wirkung; auch solche Serumverdünnungen, bei denen die Agglutinine vollständig verbraucht sind, geben im Meerschweinchenkörper Bakterienauflösung. Im Blute von Typhuskranken, sowie von künstlich gegen Cholera oder Typhus immunisierten Menschen wurden öfters Agglutinine vermißt, während bakteriolytische Substanzen deutlich nachweisbar waren und umgekehrt, oder aber es bestanden keine proportionalen Beziehungen zwischen der Höhe der Agglutinationswirkung und der bakteriolytischen Wirkung (R. Pfeiffer und Kolle, Levy). Fraenkel und Otto sahen bei Verfütterung von Typhuskulturen an Hunden konstant nur die agglutinierenden Substanzen im Blutserum auf-

treten, die bakteriolytischen dagegen gar nicht oder nur vereinzelt; bei der intraperitonealen Einverleibung der Typhuskulturen dagegen erlangte das Serum beide Eigenschaften. Die Agglutination kann also unter Umständen unabhängig von den bakteriolytischen Schutzstoffen in Aktion treten und ist nicht als eine Vorbedingung dieses letzteren Vorganges aufzufassen. Überhaupt spielt die Agglutination keine wesentliche Rolle bei der spezifischen Immunität, so bekamen Typhuskranke, deren Serum sehr stark agglutinierte, trotzdem einen Rückfall oder starben sogar an Typhus; das Pferd ist sehr empfindlich gegen Tetanus, trotzdem agglutiniert das Pferdeserum Tetanusbazillen. Es handelt sich bei dem Phänomen nur um eine, von der Immunität unabhängige und diese nur oft begleitende Nebenerscheinung.

Im normalen Serum wurden wiederholt Bakteriolysine und Agglutinine nachgewiesen, insbesondere scheint das normale Pferdeserum nach Neisser Antikörper der verschiedensten Art zu besitzen. Das Vorhandensein derartiger Antikörper im normalen Serum läßt sich nach der Seitenkettentheorie dadurch erklären, daß das Tier in irgend einem Zellenkomplex Gruppen (Rezeptoren) besitzt, welche zu den betreffenden Bakterien eine zufällige Verwandtschaft haben und daß bereits normalerweise eine mäßige Überproduktion dieser Rezeptoren und Abgabe an das Blut erfolgt. Der Unterschied zwischen den im normalen Serum und den im Immunserum vorkommenden Lysinen und Agglutininen ist die Spezifität; beim Immunserum wird der Immunkörper, welcher die spezifische Bindungsgruppe zu der Bakterienart, mit welcher das Tier immunisiert wurde, besitzt, einseitig vermehrt, während das normale Serum die verschiedensten, an Menge allerdings sehr geringen Immunkörper und im Verhältnis dazu viel Komplement besitzt. Das normale Serum agglutiniert meist verschiedene Bakterien, das spezifische nur die, welche zur Vorbehandlung dienten. Wie Bordet zeigte, unterliegen die im normalen Serum vorkommenden Agglutinine spezifischen Bindungsgesetzen; versetzt man ein Typhus- und Cholerabakterien agglutinierendes normales Serum mit genügenden Mengen Typhusbazillen und zentrifugiert, so agglutiniert dieses Serum jetzt nicht mehr Typhusbazillen, wohl aber Cholerabakterien; die Typhusbazillen haben ihr Agglutinin der Flüssigkeit entzogen.

Außer den auf die Bakterien selbst wirkenden Agglutininen finden sich im baktericiden Immunserum Stoffe, welche in den filtrierten Kulturflüssigkeiten Niederschläge hervorrufen. Kraus fand, daß das Serum eines gegen Typhus immunisierten Tieres im keimfreien, absolut klaren Filtrat einer Typhusbouillonkultur einen Niederschlag erzeugt; ebenso verhält sich Cholera- und Pestserum gegenüber den entsprechenden filtrierten Bouillonkulturen. Die Reaktion gelingt besonders bei älteren Kulturen; sie ist gleichfalls spezifisch und wird durch normales Serum nicht hervorgerufen; man nennt diese Stoffe Präcipitine. An der Präcipitinbildung sind die in der Bouillon gelösten Zerfallsprodukte der Bakterienleiber beteiligt; der Niederschlag entsteht durch chemische Bindung der Präcipitine mit den aus diesen Bakterienleibern ausgelaugten Stoffen. Offenbar sind Agglutinine und Präcipitine nahe verwandte Körper, aber nicht identisch, denn es gibt Sera, die agglutinieren, ohne zu präcipitieren und umgekehrt. Zur Differentialdiagnose von Bakterien wurden die Präcipitine bis jetzt noch nicht in größerem Maßstab angewendet, doch ist die Reaktion mit dem Fickerschen Diagnostikum und die Reaktion nach R. Koch auf Tuberkulose mit zertrümmerten Tuberkelbazillen wohl mehr als Präcipitation wie als Agglutination aufzufassen.

Nach Wassermann, sowie Lipstein läßt sich auch bei Diphtherie ein präcipitierendes Serum erzeugen, wenn man zur Vorbehandlung der Tiere nicht das von den Diphtheriebazillen ausgeschiedene Toxin, sondern die Bazillenleiber selbst benützt. Nach Wassermann werden die Diphtheriebazillen bei 60° getrocknet, fein zerrieben und mit einer 0,1prozentigen Äthylen-Diaminlösung extrahiert; nach Filtrieren oder Zentrifugieren entsteht dann eine klare Lösung. Injiziert man diese Lösung, der man, um das noch in den Leibern enthaltene Toxin zu neutralisieren, Antitoxin zusetzt, Kaninchen, so bekommt das Serum derselben deutliche präcipitierende Wirkung gegenüber dem Diphtheriebazillenauszug; das antitoxische Diphtherieserum hat dagegen keine Spur einer Präcipitinwirkung. Dieser Versuch zeigt, daß die Art eines Serums von den zur Vorbehandlung der Tiere verwendeten Stoffen und nicht von der biologischen Eigentümlichkeit der betreffenden Bakterienspecies abhängt.

Bakteriolytische Enzyme (Emmerich und Loew).

Emmerich und Loew zeigten, daß viele Bakterien nicht nur im Tierkörper, sondern auch in der Kultur Enzyme ausscheiden können, welche bei hinreichender Konzentration die sie secernierenden Mikroben selbst wieder auflösen können. Untersucht man z. B. den Bodensatz einer einige Wochen alten Pyocyaneuskultur mikroskopisch, so findet man die gesamte üppige Bakterienvegetation aufgelöst; anfangs findet sich Agglutination als erstes Stadium und dann vollständige Auflösung. Die Agglutination ist auf die Verquellung der Bakterienmembran durch die Enzyme zurückzuführen. Die eine Art der Enzyme löst nur die eigene Bakterienspecies auf (isoformes E.), es gibt aber auch solche, die außerdem noch mehrere andere Arten aufzulösen vermögen (heteroformes E.). So löst z. B. das Enzym des Pyocyaneus diesen selbst, ferner Milzbrand-, Diphtherie-, Typhus-, Cholera- und Pestbazillen, sowie Staphyl. pyog. aureus und Strept. pyogenes auf. Die meisten bakteriolytischen Enzyme sind für den tierischen Organismus harmlos. Die natürliche Immunität beruht gleichfalls auf der Gegenwart geringer Mengen bakteriolytischer Enzyme im Blut, die möglicherweise der Bakterienflora des Darmes entstammen. Diese Enzyme werden als Nukleasen bezeichnet (Pyocyanase, Cholerase u. s. w.).

Die Pyocyanase wird von E. und L. aus den Kulturflüssigkeiten (Pepton 5,0 Asparagin 2,0, Dikaliumphosphat 2,0, Natriumacetat 5,0 Chlornatrium 2,0, Magnesiumsulfat 0,1) in der Weise gewonnen, daß nach fast völliger Neutralisation der üppig entwickelten und durch Berkefeld-Filter filtrierten Kulturen im Vakuum bei 25—30° auf etwa $^1/_{10}$ des Volumens eingedampft und dialysiert wird.

Durch eine solche konzentrierte Pyocyanaselösung werden in vitro große Mengen von Milzbrandbazillen in kürzester Zeit aufgelöst, ebenso Diphtherie-, Pest-, Typhusbazillen, Staphylokokken und Streptokokken. Bei anaërober Behandlung ist die bakteriolytische Wirkung der Pyocyanase im allgemeinen eine raschere als bei aërober. Auch im Tierkörper zeigt die Pyocyanase deutlich heilende Wirkungen; Kaninchen erhielten nach Infektion mit Milzbrandbazillen an 3 aufeinanderfolgenden Tagen im ganzen 12 ccm Pyocyanaselösung intravenös und 7 ccm subkutan und wurden dadurch vollständig geheilt. Gleiche Resultate erhielt man mit Anthrakase bei mit Milzbrand tödlich infizierten Kaninchen und Schafen, sowie mit Erysipelase (Enzym der Schweinerotlaufbazillen) bei rot-

laufkranken Kaninchen und Schweinen. Eine Immunisierung mit Pyocyanase gegen Milzbrand war mit den Quantitäten, die zur Heilung genügten, nicht erreichbar, weil der größte Teil des Enzyms im Tierkörper bald zerstört und ausgeschieden wird und nur ein kleiner Teil sich mit einem Eiweißkörper des Organismus zu einem hochmolekularen Körper verbindet, der nicht mehr so leicht in die Körperzellen eindringt wie das freie Enzym und daher vor raschem Zerfall geschützt ist. Diese Verbindung des Enzyms mit dem Körpereiweiß wird als Immunproteïdin bezeichnet. Auf der Bildung dieser Immunproteïdine während der Krankheit oder infolge von wiederholten Schutzimpfungen beruht nach E. und L. das Zustandekommen der erworbenen Immunität. Die Immunkörper wären demnach nichts anderes wie umgewandelte Bakterienprodukte.

Die Immunproteïdine können auch künstlich durch Verbindung der Pyocyanase mit einem Eiweißkörper dargestellt werden, am besten eignen sich hierzu Eiweißkörper aus einem kurz vorher getöteten Tier (Blut, fein zerriebene Milz). Mit einem solchen Pyocyanase-Immunproteïdin ließen sich Kaninchen gegen eine 12 Tage später erfolgende Milzbrandinfektion immunisieren. Diese Substanzen sind auch im stande, die von den Mikroben gebildeten Gifte zu zerstören. So wurde eine tödliche Vergiftung mit Diphtheriegift bei Meerschweinchen durch wiederholte subkutane Injektion von Pyocyanase oder P.-Immunproteïdin geheilt. Von verschiedenen Seiten wurde die schädigende Wirkung der Pyocyanase auf die Milzbrandbazillen in vitro und im Tierkörper bestätigt, dagegen hält es Dietrich auf Grund experimenteller Untersuchungen für wenig wahrscheinlich, daß es sich hierbei um ein in der Kulturflüssigkeit des Bact. pyocyaneum enthaltenes proteolytisches Enzym handelt. Ferner gibt, wie Aschoff hervorhebt, die Emmerichsche Theorie keinen Aufschluß über das Zustandekommen der spezifischen Wirkung der Immunkörper, da diese Enzyme auf alle möglichen Bakterien einwirken sollen. Es handelt sich wohl dabei mehr um eine Resistenzvermehrung.

Wie der Organismus gegen Bakterien und bakterielle Produkte Reaktionsprodukte bildet, so werden auch gegen die verschiedensten Fermente Antikörper gebildet. So fand v. Dungern, daß die peptonisierenden Fermente mancher Spaltpilze die Bildung spezi-

fischer Antifermente im Körper veranlassen können. Ebenso wurden Antikörper gewonnen gegen Emulsin (Hildebrand), gegen Lab (Morgenroth, Briot), Fibrinferment, Pankreatin, Tyrosinase, Pepsin, auch gegen Blutegelextrakt; besonders eingehend ist das Antilab studiert. Auch im normalen Serum wurden verschiedene Antifermente nachgewiesen (Antilab, Antitrypsin u. a.).

In den letzten Jahren hat aber dieses biologische Forschungsgebiet eine wesentliche Erweiterung gefunden, als sich zeigte, daß der Organismus auf die Einverleibung der verschiedensten Organbestandteile eines anderen Tieres (rote Blutkörperchen, Organzellen, Blutserum, Milch u. a.) spezifische Antikörper produziert. Diese Stoffe werden als Hämolysine, Cytotoxine und Präcipitine bezeichnet. Wenn auch diese Körper nichts direkt mit der Immunität gegen Bakterien und bakterielle Krankheiten zu tun haben, so müssen wir uns doch näher damit beschäftigen, da sie vielfache Analogien mit den bakteriellen Schutzstoffen bieten und einen genaueren Einblick in das Wesen der Immunität ermöglichen. Außerdem haben auch einzelne dieser Stoffe, besonders die Präcipitine, praktisch diagnostische Bedeutung gewonnen.

Hämolysine.

Unter Hämolyse versteht man den Austritt des Hämoglobins aus den roten Blutkörperchen. Das Stroma derselben ist nach Ehrlich als eine diffusionsverhindernde Membran aufzufassen, die den Austritt des im Serum leicht löslichen Hämoglobins verhindert. Wenn diese Membran durchlässig wird, so tritt das Hämoglobin aus dem Stroma aus und löst sich im Serum auf, das Blut wird lackfarben, das Stroma selbst bleibt dabei erhalten.

Zur Darstellung der Hämolyse nimmt man 5%ige Aufschwemmungen von defibriniertem Rinderblut in 0,85%iger Kochsalzlösung und setzt hierzu wechselnde Mengen des hämolytischen Serums zu. Die Gemische werden zwei Stunden in den Brütschrank bei 37° gestellt, bei Hämolyse wird die vorher deckfarbene Blutflüssigkeit lackfarben.

Man kennt eine große Reihe von Körpern, die Hämolyse bedingen, zunächst zahlreiche chemische Substanzen, wie die Alkalien, Gallensäuren, insbesondere aber Saponin, Cyclamin u. a., die Saponinsubstanzen gehören zu den stärksten Hämolysinen. Ebenso

wirken verschiedene hochkomplizierte, chemisch nicht definierbare Substanzen pflanzlichen Ursprungs wie Ricin (das Alkaloid des Ricinussamens), Abrin, Robin, Krotin, Phallin. Auch verschiedene Bakterien besitzen hämolytische Eigenschaft, so das in Tetanuskulturen neben dem eigentlich krampferregenden Toxin, dem Tatanospasmin, enthaltene Tetanolysin, ebenso Bouillonkulturen von Choleravibrionen, B. pyocyaneum, Typhus- und Colibazillen, Streptokokken und Staphylokokken. Die Staphylokokken produzieren außer einem Hämolysin, dem Staphylolysin (M. Neisser und Wechsberg), auch ein Leukocidin, das die Leukocyten lähmt und auflöst. Manche normale Sera, besonders das normale Pferdeserum enthalten einen das Staphylolysin neutralisierenden Antikörper. Von tierischen Giften ist besonders das Schlangengift, das Kröten- und Spinnengift stark hämolytisch.

Auch das Serum vieler Tiere ist im stande, die Erythrocyten fremder Species aufzulösen; so besitzt namentlich das Aalserum starke hämolytische Eigenschaft. Bei den Transfusionsversuchen überzeugte man sich, daß das Blut eines Tieres bei subkutaner und besonders bei intravenöser Injektion für eine andere Tierart und auch für den Menschen giftig werden kann, da die Blutkörperchen in dem fremden Serum mehr oder weniger schnell aufgelöst werden. So löst z. B. Hundeserum die Erythrocyten der Kaninchen bei 37° in $1\frac{1}{2}$ Minuten, die des Meerschweinchens schon in $\frac{3}{4}$ Minuten, die Blutkörperchen des Rindes werden im allgemeinen von fremdem Serum nur nach längerer Wirkung aufgelöst. Wie Buchner zeigte, hängt die hämolytische und die baktericide Fähigkeit des Normalserums aufs engste miteinander zusammen, beide gehen beim Stehen oder Erhitztwerden des Serums verloren und sind auf die Wirkung derselben Stoffe, der Alexine, zurückzuführen.

Ein sehr bedeutender Fortschritt war es, als man die normal in relativ geringem Grade vorhandenen hämolytischen Eigenschaften des Blutserums künstlich hochgradig steigern bezw. beliebig neu erzeugen lernte. Belfanti und Carbone zeigten zuerst, daß das Serum von Pferden, welchen Kaninchenblut wiederholt eingespritzt wurde, eine erhebliche Giftigkeit auf Kaninchen gewinnt, während das Serum eines nicht vorbehandelten Pferdes für Kaninchen unschädlich ist. Bordet, dem wir hauptsächlich die Ausbildung der Immunisierung mit Erythrocyten verdanken, fand dasselbe bei dem

Serum von Meerschweinchen, welchen defibriniertes Kaninchenblut injiziert worden war; ein solches Serum löste im Reagenzglas sehr rasch und intensiv Kaninchenblutkörperchen, dagegen keine anderen Blutarten. Diese hämolytischen Sera wirken also spezifisch nur auf das Blut, welches zur Vorbehandlung diente. Dasselbe Verhalten wurde bei einer ganzen Reihe von Tieren festgestellt; man kann das gesetzmäßig dahin ausdrücken, daß das Serum eines Individuums der Species A, welches durch intraperitoneale, subkutane oder intravenöse Injektionen mit den Erythrocyten der Species B vorbehandelt wird, die Eigenschaft bekommt, die Blutkörperchen der Species B in vitro aufzulösen, und zwar nur die der Species B. Ferner zeigte Bordet, daß durch solche spezifische Sera die hämolytische Wirkung von einem Tier auf das andere übertragen werden kann.

Genauere Untersuchungen haben allerdings ergeben, daß die Wirkung der Hämolysine nicht streng spezifisch ist. So wirkt ein durch Injektion von Menschenblut gewonnenes Serum auf Menschenblutkörperchen, aber auch auf die des Affen, dagegen auf keine anderen; das mit Hühnerblut bei Meerschweinchen erzeugte Serum wirkt auch schwach hämolytisch auf Taubenblut (v. Dungern). Derartige Erscheinungen findet man aber nur bei einigermaßen verwandten Tieren, während die Hämolysine entfernter stehender Tierarten völlig verschieden sind. Auch diese „Gruppenhämolysine" wirken aber stets am stärksten gegenüber dem Blut des Tieres, das zur Vorbehandlung gedient hat, weit schwächer gegenüber dem der verwandten Tierarten; insbesondere sind die quantitativen Unterschiede sehr beträchtlich. Wir werden später bei den Präcipitinen ähnliche Verhältnisse sehen.

Außer der blutlösenden Wirkung besitzt ein solches Serum häufig auch agglutinierende Eigenschaften; bei Zusatz des Serums tritt eine Zusammenballung der roten Blutkörperchen ein, ehe es zur Auflösung kommt. Auch diese Wirkung ist spezifisch und kommt nur den Blutkörperchen gegenüber zu stande, die zur Vorbehandlung dienten.

Ebenso wie das bakteriolytische Serum verliert auch das hämolytische durch einhalbstündiges Erwärmen auf 56—60° seine Wirkung. Setzt man zu diesem inaktivierten Serum eine kleine Menge frischen normalen Serums, die an und für sich nicht lösend

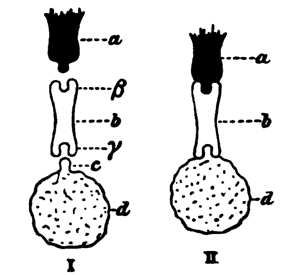
wirkt, hinzu, so tritt wieder volle Hämolyse ein. Wie Gruber zeigte, tritt auch im lebenden Tier Hämolyse mit nachfolgender Hämoglobinurie ein, wenn man dem Tier eine gewisse Menge inaktivierten hämolytischen Serums in die Bauchhöhle einspritzt. Wir müssen auch bei den Hämolysinen zwei neben- und miteinanderwirkende Substanzen annehmen, den hitzebeständigen, spezifischen, durch die Vorbehandlung bedingten Immunkörper und das bei 60° zerstörbare, bereits im normalen Serum enthaltene Alexin oder Komplement.

Während diese Tatsache von allen Forschern zugegeben wird, sind die Ansichten über den Mechanismus der Einwirkung der beiden Komponenten geteilt. Da die Verhältnisse bei den Hämolysinen vollkommen den bei den Bakteriolysinen entsprechen und also auch für die Immunitätslehre von Bedeutung sind, so müssen wir die darüber angestellten Versuche genauer besprechen.

Zunächst zeigte sich, daß der Immunkörper des hämolytischen Serums durch die spezifisch zugehörigen Blutkörperchen gebunden wird. Schon Gruber und Durham, sowie R. Pfeiffer hatten gefunden, daß die Immunkörper der spezifisch baktericiden Immunsera durch die betreffenden Bakterien verbraucht werden. Ehrlich und Morgenroth untersuchten die Wirkung der beiden Komponenten des hämolytischen Serums auf die roten Blutkörperchen in der Weise, daß sie Lösungen, die entweder nur den Immunkörper oder nur das Komplement enthielten, mit den entsprechenden Blutkörperchen in Berührung brachten und dann nach der Trennung der Flüssigkeit und der Blutkörperchen durch die Zentrifuge untersuchten, ob diese Substanzen von den betreffenden Blutkörperchen aufgenommen werden. Das Serum einer mit Hammelblut vorbehandelten Ziege wurde durch Erwärmen auf 56°, wobei das Komplement zerstört wird, der Immunkörper aber erhalten bleibt, inaktiviert. Diesem nur Immunkörper enthaltenden Serum wurden Hammelblutkörperchen zugesetzt, wobei natürlich keine Lösung derselben eintrat, und nach einiger Zeit Flüssigkeit und Blutkörperchen durch Zentrifugieren getrennt. Es zeigte sich nun, daß die Blutkörperchen den Immunkörper absorbiert hatten, denn nach Zusatz von an sich unwirksamem normalem Kaninchenserum lösten sie sich sofort auf. Dagegen enthielt die Flüssigkeit den Immunkörper nicht mehr, da sie neueingebrachte Hammelblut-

körperchen nicht mehr zu lösen vermochte. Die Blutkörperchen reißen also den Immunkörper an sich. Das Komplement wird dagegen nicht an das Blutkörperchen gebunden, wie folgender Versuch lehrte. Versetzt man Hammelblutkörperchen mit normalem, nicht lösendem Ziegenserum, zentrifugiert dann die Blutkörperchen nach einiger Zeit ab und prüft jetzt das Serum durch Zusatz von neuen Hammelblutkörperchen und Immunkörpern, so tritt Lösung ein. Weiterhin untersuchten Ehrlich und Morgenroth, wie sich die Bindungsverhältnisse seitens der Blutkörperchen zu deren Immunkörper und dem Komplement gestalten, wenn beide Substanzen nicht wie in den beiden vorhergehenden Versuchen getrennt, sondern gleichzeitig vorhanden sind. Es hatte sich gezeigt, daß Hämolyse nur bei höherer Temperatur, dagegen nicht bei 0° stattfindet. Wurde zu dem auf Hammelblut spezifisch hämolytisch wirkenden Ziegenserum Hammelblut und Komplement (frisches Kaninchenserum) zugesetzt und das Gemisch einige Stunden bei 0—3° stehen gelassen, so trat keine Auflösung ein. Wurde die Flüssigkeit zentrifugiert und so Flüssigkeit und Körperchen getrennt, so zeigte sich, daß der Immunkörper an die Blutkörperchen gebunden war, denn nach Zusatz von an sich unwirksamem normalem Kaninchenserum lösten sie sich sofort auf. Die Flüssigkeit enthielt dagegen den Immunkörper nicht mehr, da sie neu eingebrachte Hammelblutkörperchen nicht mehr zu lösen vermochte; sie enthielt aber noch das Komplement, denn die Lösung der neuen Hammelblutkörperchen erfolgte sofort, nachdem eine neue Portion inaktiven spezifischen Ziegenserums zugesetzt war. Die Kälte hindert also nicht die Vereinigung zwischen Immunkörper und Blutkörperchen, wohl aber die zwischen Komplement und dem mit den Blutkörperchen verbundenen Immunkörper. Diese Vereinigung tritt erst in der Wärme ein, sobald man das Gemisch der Zimmertemperatur aussetzt oder im Brütofen hält. Ehrlich und Morgenroth deuteten diesen Versuch dahin, daß der Immunkörper eine Bindungsgruppe mit maximaler, bereits in der Kälte vorhandener Avidität zum Blutkörperchen, andererseits eine solche mit geringerer, erst bei höheren Temperaturen in Wirksamkeit tretender Avidität für das Komplement besitzt. Das Komplement vermag dagegen sich nicht direkt mit den roten Blutkörperchen zu verbinden, vielmehr wirkt das Komplement nur durch die Vermittlung des Im-

munkörpers. Dieser besitzt zwei bindende Gruppen, die cytophile, welche an den Rezeptor des Blutkörperchens angreift und die komplementophile, welche sich mit dem Komplement des normalen Serums verbindet, und zwar besitzt die erstere Gruppe, wie eben erwähnt, eine höhere Avidität als die zweite. Die Rolle des Immunkörpers besteht demnach darin, sich einerseits mit dem Blutkörperchen, andererseits mit dem Komplement zu verankern, welches nach Art eines Verdauungsfermentes auf die Blutkörperchen wirkt, und so dessen verdauende Wirkung auf die Erythrocyten zu übertragen. Solange ein Immunkörper kein Komplement enthält, ist er inaktiv, beim Erwärmen auf 60° geht das weniger widerstandsfähige Komplement zu Grunde. Der Immunkörper stellt also das Zwischenglied dar, welches Komplement und rote Blutkörperchen aneinander fesselt. Ehrlich hat daher den Immunkörper auch Amboceptor genannt, um die doppelseitig wirkende Fangkraft auszudrücken. Das Verhältnis zwischen Blutkörperchen, Immunkörper (Amboceptor) und Komplement geht am besten aus beistehender schematischer Abbildung hervor.



a Komplement.
b Immunkörper od. Amboceptor mit komplementophiler (β) und cytophiler (γ) Gruppe.
c Rezeptor eines Blutkörperchens.
d Blutkörperchen.

Der Amboceptor kann sich in sehr hoher Konzentration im Blutserum des immunisierten Tieres anhäufen, während das Komplement unabhängig von der Neubildung der Amboceptoren bleibt und durch die Immunisierung keine Vermehrung erleidet, also dieselben Verhältnisse, wie wir sie bereits bei den Bakteriolysinen besprochen haben.

Von verschiedenen Seiten wurden gegen diese Auffassung von Ehrlich und Morgenroth Bedenken erhoben; insbesondere wurde bestritten, daß Amboceptor und Komplement eine Verbindung miteinander eingehen. Bordet nimmt an, daß durch den Eintritt des Immunkörpers in die Blutkörperchen diese eine spezifische Schädigung erfahren, die darin zu Tage tritt, daß die Blutkörperchen nun dem Einfluß der lösenden Alexine (Komplemente) unterliegen, der Immunkörper soll also die Blutkörperchen für die Alexinwirkung empfänglich, „sensibel“ machen; Bordet

nannte daher den Immunkörper „Substance sensibilisatrice“. Nach Gruber reagiert das Alexin und der Immunkörper gar nicht unmittelbar aufeinander; die hämolytische und ebenso die bakteriolytische Wirkung beruht vielmehr darauf, daß die Blutkörperchen bezw. Bakterien zunächst den Immunkörper aufnehmen und dadurch dem Alexin zugänglich werden, das von ihnen irgendwie aufgenommen und gebunden wird und die Zersetzung ihres Plasmas einleitet, präpariert. Gruber gibt daher dem Immunkörper den nichts präjudizierenden Namen „Präparator“. Die Annahme von Ehrlich, daß die Alexine als proteolytische Enzyme wirken, ist nach Gruber vollkommen unberechtigt; in einer Flüssigkeit, in welcher reichlich rote Blutkörperchen der Serumwirkung zum Opfer gefallen waren, konnten keine Verdauungsprodukte nachgewiesen werden. Buchner stellt sich das Zusammenwirken der beiden Substanzen etwa in der Art vor, wie Pepsin und Salzsäure die Verdauung des Fibrins betätigen. Nach Metschnikoff fixiert sich der Immunkörper, „Fixateur“, auf die Bakterien bezw. Blutkörperchen, welche dabei weder abgetötet, noch erheblich geschädigt werden; solche von Fixatoren durchtränkte Mikroben werden aber leicht von Phagocyten aufgenommen und so im Innern der Zelle abgetötet und zerstört.*) Alle diese Forscher haben zur Stütze ihrer Ansicht eine Reihe von Experimenten angeführt, auf die wir jedoch hier nicht eingehen können.

Nach Ehrlich und Morgenroth bestehen auch die Hämolysine des normalen Serums, wie die künstlich erzeugten, aus zwei Substanzen, einem dem Immunkörper entsprechenden Zwischenkörper und dem Komplement. Allerdings ist hier die Trennung eine schwierigere als bei den spezifischen Hämolysinen, da die beiden Komponenten in ziemlich äquivalentem und geringem Konzentrationsgrade vorhanden sind, während bei den durch künstliche Immunisierung erzeugten spezifischen Lysinen durch die einseitige reichliche Neubildung des Immunkörpers die experimentelle Tren-

*) Wir haben also für den Immunkörper folgende Synonyma: Zwischenkörper, Amboceptor (Ehrlich), Substance sensibilisatrice (Bordet), Präparator (Gruber), Fixateur (Metschnikoff); andere Bezeichnungen hierfür sind noch Hilfskörper (Buchner), Copula (Müller), Desmon (London). Synonyma für die zweite im normalen Serum enthaltene Substanz sind: Alexin (Buchner, Bordet), Komplement, Addiment (Ehrlich), Cytase (Metschnikoff).

nung leichter ist, doch gelang sie bei einer Reihe von Normalsera. Ebenso verdanken die normalen bakterlciden Sera dem Zusammenwirken der beiden Substanzen ihre bakteriolytische Kraft, wie R. Pfeiffer, Moxter, Neisser und Wechsberg zeigten, und zwar entspricht die wärmebeständige Substanz vollkommen dem künstlich erzeugten Immunkörper. Im Gegensatz hierzu nimmt Buchner, Gruber und Bordet an, daß das Komplement im Serum eines Tieres eine einheitliche Substanz ist, nämlich das Alexin im alten Buchnerschen Sinn.

Die Komplemente der verschiedenen Tierspecies sind, wie Bordet zeigte und wie von allen Seiten zugegeben wird, verschieden voneinander, denn sie wirken immer nur auf bestimmte Blutarten. Dagegen ist die Frage strittig, ob im Serum einer bestimmten Tierspecies ein oder mehrere Komplemente enthalten sind, ob also für alle die verschiedenen bakterlciden und hämolytischen Immunkörper ein und dasselbe Komplement paßt. Während Buchner, Bordet und Gruber diese Anschauung vertreten, nehmen Ehrlich und seine Mitarbeiter eine Vielheit der Komplemente an. Wir können hier auf die verschiedenen von beiden Seiten zur Stütze ihrer Ansicht ausgeführten Versuche nicht eingehen, doch sprechen eine Reihe von Tatsachen für die pluristische Anschauung. Nach Ehrlich und Morgenroth müssen wir aber im Serum nicht nur eine Vielheit von Komplementen, sondern auch eine Vielheit der Immunkörper und zwar sowohl im normalen wie im Immunserum annehmen. Dies zeigt folgender Versuch. Ziegenserum löst Meerschweinchenblut und Kaninchenblut. Nach elektiver Entfernung des Immunkörpers durch die eine Blutart konnte man dennoch völlige Lösung der andern Blutart mit demselben Serum erreichen. Ebenso konnte R. Pfeiffer für die normalen bakteriolytischen Sera eine Vielheit der Immunkörper feststellen; nach Mischung des Serums mit einer Bakterienart (z. B. Cholera) und nachträglichem Abzentrifugieren waren noch deutliche Schutzwirkungen gegen andere Bakterien (z. B. Typhus) nachweisbar. M. Neisser zeigte die Verschiedenheit der baktericiden von den hämolytischen Immunkörpern des normalen Kaninchenserums dadurch, daß er demselben durch Zusatz toter Milzbrandbazillen seine bakterlcide Kraft nahm, ohne daß dadurch seine hämolytische Kraft für Ziegen- und Hammelblutkörperchen verloren ging.

Auf Grund der Anschauung, daß das Blutserum nicht ein Komplement, sondern eine Reihe verschiedener Komplemente enthält, nimmt Ehrlich weiter an, daß die Amboceptoren nicht nur ein einziges Komplement, sondern eine Reihe verschiedener Komplemente verankern können; dem Amboceptor sind daher mehrere komplementophile Gruppen zu vindizieren, welche auf verschiedene Komplemente eingestellt sind. Für die Hämolyse ist es nicht notwendig, daß alle komplementophilen Gruppen besetzt sind, sie kann auch eintreten, wenn einige für den betreffenden Fall verankerungsfähige Komplemente fehlen. Die für einen bestimmten Einzelfall von Hämolyse unumgänglich notwendigen Komplemente werden als „dominante", die nicht erforderlichen als „nicht dominante" bezeichnet.

Ehrlich unterscheidet drei Arten von Rezeptoren. Die Rezeptoren erster Ordnung sind nur durch eine spezifische haptophore Gruppe ausgezeichnet. Ihre Hauptvertreter sind die Antitoxine, die eben nur die Funktion haben, die Toxine durch deren Verankerung unwirksam zu machen. Die Rezeptoren zweiter Ordnung besitzen außer einer haptophoren Gruppe noch eine zweite spezifische (zymophore) Funktionsgruppe, mit der sie auf das gefesselte Substrat einwirken können; zu ihnen gehören die Agglutinine und Präcipitine. Die Rezeptoren dritter Ordnung sind durch zwei haptophore Gruppen ausgezeichnet; es sind dies die Amboceptoren. Diesen fällt nach Ehrlichs Anschauung eine Hauptfunktion im Zellleben zu, indem sie die Fähigkeit besitzen, einerseits Nährstoffe und andererseits im Blut kreisende Fermente an die Zelle zu fesseln und dadurch jene Moleküle zu zerlegen und assimilierbar zu machen. Wenn diese Amboceptoren durch Immunisierung mit Zellen, die eben durch geeignete Rezeptoren befähigt sind, sich mit ihnen zu verbinden, ins Serum gelangen, so werden sie hier in der nämlichen Weise wirken müssen, sie werden mit der einen, cytophilen Gruppe sich mit der Zelle verbinden, mit der anderen, komplementophilen Gruppe das im normalen Serum vorhandene Komplement, das eigentlich wirksame Prinzip, an sich reißen. Die Komplemente faßt Ehrlich als einfache den Zwecken des inneren Stoffwechsels dienende Zellsekrete auf, an deren Produktion die Leukocyten an erster Stelle beteiligt sind.

Die Entstehung der Amboceptoren erklärt Ehrlich nach der Seitenkettentheorie analog der Entstehung der Antitoxine folgendermaßen: Die Amboceptoren sitzen normalerweise als Seitenketten (Rezeptoren) am Zellprotoplasma und dienen dem Stoffwechsel. Die in den tierischen Körper eingeführten roten Blutkörperchen oder

sonstige Zellen, wie Bakterien, gelangen zur Resorption, indem sie durch die Rezeptoren aufgenommen werden. Durch diese Besetzung werden die Rezeptoren außer Funktion gesetzt und dadurch ihre Überproduktion und schließliche Abstoßung in die Blutbahn angeregt. Da solche Überproduktion zeitweise auch im normalen Stoffwechsel vorkommt, so finden sich im normalen Blute stets eine Menge der verschiedensten Rezeptoren (Amboceptoren) in freiem Zustande vor, und ihrer Anwesenheit verdankt das normale Blut seine mannigfaltige nichtspezifische baktericide und hämolytische Wirkung.

Nach Ehrlich stellt also der ganze Mechanismus der Hämolysin-Entstehung und -Wirkung und überhaupt die Immunität nichts anderes dar als ein Kapitel der allgemeinen Ernährungsphysiologie. Vorgänge, die denen der Antikörperbildung vollkommen analog sind, spielen sich im Haushalt des normalen Stoffwechsels fort und fort ab; in allen möglichen Zellen des Organismus kann die Aufnahme von Nährstoffen bezw. Produkten des intermediären Stoffwechsels Neubildung und Abstoßung von Rezeptoren veranlassen. Bei der großen Zahl der Organe und dem mannigfachen Chemismus ihrer Zellen ist das Blutplasma von einer Unzahl solcher abgestoßener Rezeptoren — zusammenfassend als Haptine bezeichnet — erfüllt. Die künstlich erzeugten Haptine besitzen genau dieselben Eigenschaften wie die natürlich vorkommenden. Bei dem Vorgang der Immunisierung werden neue Substanzen nicht gebildet, diese sind schon vor der Vorbehandlung vorhanden, aber in geringerer Menge als vorher; es findet nur eine einseitige Vermehrung einer normaliter bereits vorhandenen Substanz statt, es wird also eine schon bestehende Eigenschaft gesteigert.

Dieser Auffassung steht die namentlich von Gruber und Buchner vertretene gegenüber, daß die spezifischen Antikörper durch den Immunisierungsakt erst neu entstehen. Nach Gruber ist es, da die Zahl der möglichen Antikörper Legion ist, unmöglich anzunehmen, daß es sich bei ihnen um normale, schon von vornherein im Körper gebildete Stoffe handle, vielmehr müssen die Antikörper, wie schon bei den Antitoxinen erwähnt, in genetischem Zusammenhang mit den Substanzen stehen, deren Antagonisten sie sind. Die Bildungsstätte dieser Antikörper ist in den Zellen und Organen zu suchen, wo diese fremden Stoffe und Elemente abgelagert, verdaut und aufgelöst werden. Doch brauchen dies keines-

wegs dieselben Orte zu sein, wo die fremden Stoffe eventuell ihre schädlichen Wirkungen entfalten. Auch Buchner ist der Ansicht, daß wie bei den Antitoxinen auch in den anderen Antikörpern ein gewisser Rest des primären Reaktionskörpers (Bakterium, Blutkörperchen u. a.) erhalten geblieben ist, welcher durch Anlagerung von Körpereiweiß eben für den Organismus unschädlich geworden, aber vermöge seines Kernes eine spezifische Verwandtschaft zu neuen Bakterien u. a. behalten hat.

Wie der Organismus bei Einführung von Blutkörperchen fremder Art durch spezifische Hämolysine (Heterolysine) reagiert, erfolgt dies auch in den Fällen, in welchen Blutkörperchen derselben Tierart, aber von einem anderen Individuum stammend, zur Resorption gelangen. Es entstehen, wie Ehrlich und Morgenroth an Ziegen zeigten, Isolysine; niemals aber gewann das Serum die Eigenschaft, die eigenen Blutzellen aufzulösen, es bilden sich also keine Autolysine. Das Ausbleiben der Autolysin-Bildung ist nach Ehrlich und Morgenroth auf ganz bestimmte Regulationsvorgänge im Organismus zurückzuführen; unter pathologischen Verhältnissen kann aber eine Auflösung der eigenen Blutkörperchen durch Autolysine erfolgen. Die künstlich erzeugten Isolysine erweisen sich aber nicht dem Blute jedes Individuums gegenüber wirksam, sondern zeigen weitgehende Variationen, ebenso wie auch die Blutkörperchen sich den von verschiedenen Ziegen gewonnenen Isolysinen gegenüber abweichend verhalten. So waren bei der Untersuchung 13 verschiedener isolytischer Sera, die durch Vorbehandlung von 13 Ziegen mit Ziegenblut gewonnen waren, ebensoviele verschiedene Isolysine nachweisbar. Das Serum der Ziege I löste z. B. die Blutkörperchen von Ziege A und B, das Serum von Ziege II diejenigen von Ziege C und D, ein drittes Serum die von B und E u. s. f. Es zeigte sich also, daß alle 13 Isolysine different waren; die Zellen derselben Species sind daher nicht als biologisch gleichwertig aufzufassen, sondern sie besitzen eine ungeahnte Mannigfaltigkeit.

Wie v. Dungern zuerst zeigte, können die verschiedenen Gewebe ein und derselben Tierart außer den spezifischen auch ähnliche organisierte bindende Gruppen aufweisen. So erhält man durch Vorbehandlung mit Flimmerepithel, Kuhmilch, Spermatozoen ein Immun-

serum, welches auch die Blutkörperchen derselben Tierart angreift, freilich in geringerem Grade als das mit Blut selbst gewonnene; die verschiedenen hämolytischen Immunkörper sind aber qualitativ verschieden und besitzen immer zu den zugehörigen Zellen die größte Affinität. Ebenso entstehen durch Immunisierung mit zellfreiem Serum, sogar mit Ziegen- und Menschenharn (Schattenfroh), auf Blutkörperchen wirkende Antikörper.

Metschnikoff und Besredka machten therapeutische Versuche mit Menschenbluthämolysinen beim Menschen und zwar wurde ein Serum von Ziegen verwendet, die mit menschlichem Blut vorbehandelt worden waren. Nach subkutaner Injektion von $^1/_2$—7 ccm bei Leprakranken zeigte sich zuerst eine Verminderung der roten Blutkörperchen infolge von Zerstörung, an die sich vom 6. Tage ab eine Vermehrung derselben und ebenso eine Steigerung im Hämoglobingehalt anschloß. Andere Symptome, die sich an den Lepraknoten zeigten, schreibt Metschnikoff im wesentlichen dem Leukotoxinanteil des Serums zu. Auch nach Untersuchungen von Cantacuzènes wirken ganz geringe Hämolysinmengen anregend auf das hämatopoëtische System.

Durch geeignete Immunisierung von Tieren mit Hämolysinen erhält man Antihämolysine. So hebt das Serum von Tieren, die gegen Aalblut immunisiert sind, die hämolytische Wirkung desselben auf. Die Antihämolysine neutralisieren die Hämolysine und vermögen sogar das bereits an den Blutkörperchen verankerte Hämolysin unschädlich zu machen, also bereits vergiftete Blutkörperchen zu heilen. Wie Ehrlich und Morgenroth, sowie Bordet zeigten, kann man leicht solche Antihämolysine erzeugen, namentlich wenn man Tierarten besitzt, deren Blutkörperchen dem betreffenden Hämolysin gegenüber nicht empfindlich sind, z. B. Kaninchen dem für Ochsenblut spezifischen Hämolysin gegenüber. Nach der Zusammensetzung der Hämolysine (Amboceptor und Komplement) können die Antihämolysine Antiamboceptoren oder Antikomplemente sein. In der Tat wurden durch Injektion von Amboceptoren- oder Komplement-haltigem Serum jene beiden Körper erzeugt, welche die Wirkung desjenigen Körpers neutralisieren, welcher zu ihrer Bildung geführt hat. Sowohl Antiamboceptoren als Antikomplemente wurden wiederholt auch im normalem Serum gefunden, letztere namentlich in Transsudaten und Exsudaten. Diese normalen Antihämolysine haben nach Kraus und Lipschütz genau dieselben Eigenschaften wie die Immunantihämolysine und unterscheiden sich von diesen nur dadurch, daß sie nicht so hochwertig sind; die Verschiedenheit ist

also nur graduell, nicht funktionell. Die neutralisierende Wirkung des Antikomplements auf das entsprechende Komplement haben wir bereits früher besprochen.

Durch Immunisierung mit inaktivierten Komplementen, den Komplementoiden (analog den Toxoiden) kann man in derselben Weise Antikomplementoide erzeugen, wie durch intakte Komplemente. Antikomplemente werden weit leichter gebildet, die Erzeugung von Antiamboceptoren ist nur in wenigen Fällen gelungen, so z. B. Antiamboceptoren gegen Choleraamboceptoren (R. Pfeiffer und Friedberger) durch Vorbehandlung mit Choleraimmunserum. Auf die Bildung von solchen Antiamboceptoren läßt sich nach Pfeiffer die kurze Dauer der passiven Immunisierung durch Übertragen von fremdartigem Serum zurückführen. Auch gegen die im normalen Serum vorhandenen Bakteriolysine ließen sich antibakteriolytische (antagonistische) Substanzen nachweisen, ebenso scheinen im normalen Serum gegenüber Antitoxinen und Verdauungsfermenten hemmende Stoffe vorhanden zu sein.

Der Gegenkörper des Antikomplements ist das Komplement; Wassermann versuchte daher bei Meerschweinchen durch wiederholte Einverleibung von Antikomplement eine Vermehrung und Neubildung von Komplementen zu erhalten, indessen gelang dies bei dieser Tierart nicht; es ist aber trotzdem nicht ausgeschlossen, daß es bei anderen Tierarten möglich ist. Von praktischem Interesse ist die Frage, ob im Verlaufe des Zellenlebens eventuell unter besonderen Umständen Antikomplemente gegenüber den eigenen Komplementen des Trägers, also Antiautokomplemente entstehen können. Da die Komplemente nach Ehrlich im Haushalte des Organismus als verdauende, fermentähnliche Substanzen eine wichtige Rolle spielen, die körperfremde Elemente wie Bakterien zur Auflösung bringen, so müßte eine Ausschaltung dieser Substanzen eine nicht unerhebliche Schädigung des Schutzapparates des Blutserums verursachen. Die Bildung von Antiautokomplementen ist aber bis jetzt im normalen Organismus noch nicht beobachtet worden, wir müssen auch hier zweckmäßige Regulationsvorgänge annehmen. Dagegen sahen Ehrlich und Morgenroth bei Kaninchen, die mit normalem Ziegenserum vorbehandelt waren, Antiautokomplemente auftreten.

Wie bereits erwähnt, bilden sich bei der Blutimmunisierung als Reaktionsprodukte außer den Hämolysinen auch die Hämagglutinine, sie sind der Typus der Rezeptoren zweiter Ordnung. Die künstliche immunisatorische Erzeugung von spezifischen Hämagglutininen gelang Bordet zugleich mit der Darstellung hämolytischer Sera. Meist geht die Agglutination der Hämolyse voraus, doch tritt diese in manchen Fällen auch ein ohne vorherige Agglutination; die Agglutination ist also nicht eine Vorbedingung des hämolytischen Vorgangs. Die Hämagglutinine ertragen ein Erhitzen auf 60°, so daß sie im inaktiven Serum noch vollkommen erhalten sind. Durch Erwärmen auf 70° oder durch Zusatz von Säure, Alkali, Formol oder Harnstoff entstehen durch Verlust der agglutinogenen Gruppe Agglutinoide, die zwar nicht mehr Agglutination herbeiführen, aber noch mittelst ihrer viel stabileren haptophoren Gruppen von den Zellen gebunden werden. Auch im normalen Serum finden sich öfters Hämagglutinine und zwar ebenfalls in Pluralität präformiert. So agglutiniert normales Ziegenserum Menschen-, Kaninchen- und Taubenblutkörperchen; wird das Ziegenserum mit einer dieser Blutarten z. B. mit Menschenblut versetzt, so wird dieses agglutiniert; die durch Zentrifugieren erhaltene Flüssigkeit hat aber nur das Agglutinationsvermögen für das Menschenblut, nicht aber für die beiden anderen verloren (Malkoff). Diese elektiven Absorptionsversuche zeigen, daß es sich um drei verschiedene, auf jede Blutkörperchenart spezifisch zugestimmte Agglutinine handelte, die bei der Agglutination der drei Blutarten im normalen Ziegenserum in Aktion traten.

Durch Vorbehandlung von Tieren mit Hämagglutininen entstehen Antihämagglutinine, welche die Wirkung der ersteren aufheben. Dagegen gelang dies bei den Bakterienagglutininen bis jetzt nicht. Bei Injektion von Blutkörperchen derselben Art entstehen außer den Isolysinen auch Isoagglutinine. Diese Stoffe wurden beim Menschen bei verschiedenen Krankheiten, namentlich bei Malaria, Pneumonie, Typhus und Scharlach nachgewiesen; das Serum solcher Kranker agglutinierte die Blutkörperchen anderer Menschen. Doch zeigten weitere Untersuchungen, daß Isoagglutinine bei den verschiedensten Krankheiten und auch bei Gesunden sich finden (Eisenberg, Landsteiner). Die Wirkung dieser Stoffe erstreckt sich nicht auf alle menschlichen Erythrocyten, sondern

nur auf diejenigen bestimmter Individuen; die roten Blutkörperchen des gleichen Individuums sind aber immer unempfänglich. Halban beobachtete, daß das Serum der Mutter auf die Blutkörperchen ihres Kindes isoagglutinierend wirken kann und umgekehrt, daß also Mutter und neugeborenes Kind sich wie zwei verschiedene Individuen verhalten können. Landsteiner und Richter konnten mit Hilfe der Isoagglutinine die Provenienz des Blutes einer bestimmten Person nachweisen.

Cytotoxine.

Ähnlich wie der Organismus nach der Einspritzung von Bakterien und Blutkörperchen spezifische Reaktionsprodukte, die Bakteriolysine und Hämolysine bildet, erzeugen die verschiedensten tierischen Zellen (weiße Blutkörperchen, Spermatozoen) spezifische Antikörper, die nach ihrer Entstehung und Wirkung den Hämolysinen entsprechen. Diese zellentötenden Substanzen des Blutserums bezeichnet man nach Metschnikoff als Cytotoxine. von Dungern gewann durch Vorbehandlung von Tieren mit Flimmerepithelien aus der Trachea des Rindes ein Antiepithelserum, das diese Zellarten in der Bauchhöhle von Meerschweinchen lähmt und rasch abtötet. Metschnikoff behandelte Meerschweinchen mit Mesenterialdrüsen und mit Knochenmark von Kaninchen und erhielt ein Serum, das die weißen Blutkörperchen von Kaninchen in sehr intensiver Weise auflöste (Leukotoxin); dieser Körper ist sehr giftig für die Tiere und tötet dieselben in wenigen Stunden. Leukotoxin, das durch Injektion von Pferde-, Rinder-, Schaf-, Ziegen-, Hundeleukocyten gewonnen wird, beeinflußt immer nur die Leukocyten der betreffenden Species, nicht aber die des Menschen. Landsteiner, Metschnikoff, sowie Moxter stellten ein Spermotoxin durch Vorbehandlung von Tieren mit Spermatozoen her; dieses Serum lähmt und tötet im Reagenzglas die Spermatozoen der betreffenden Tierart ab. Ähnliche cytotoxische Sera wurden hergestellt gegen Nierenzellen (Lindemann, Néfédieff), gegen Leberzellen (Delezenne, Deutsch), gegen Nebennierensubstanz (Bigart und Bernard), gegen Gehirnsubstanz (Delezenne), gegen Pankreas (Surmont), man spricht also von einem Nephrotoxin, Neurotoxin u. a. Jedenfalls lassen sich auf diese Weise noch eine ganze Reihe anderer cytotoxischer Sera gewinnen, indem es sich

offenbar um ein allgemeines biologisches Gesetz handelt. Alle diese spezifisch erzeugten Zellengifte wirken im allgemeinen nur auf die Gewebszellen derjenigen Tierart ein, die das zur Vorbehandlung verwandte Zellmaterial lieferte, nicht aber auf die entsprechenden Gewebe anderer Tiere. So wirkt ein neurotoxisches Serum, welches durch Vorbehandlung von Enten mit Hundegehirn gewonnen wurde, nur auf Hunde toxisch oder ruft in kleinen Dosen Lähmungserscheinungen hervor.

Die Cytotoxine bestehen wie die Hämolysine aus den zwei Komponenten Amboceptor und Komplement. Durch Immunisieren mit Cytotoxinen gelingt es Anticytotoxine zu erzeugen. So erhielt Metschnikoff durch Vorbehandlung von Tieren mit ihrem Leukotoxin ein Antileukotoxin, welches die Wirkung des Leukotoxins aufhebt, ebenso wurde von Weichardt ein Antispermotoxin hergestellt, welches die betreffenden Samentierchen gegen den schädigenden Einfluß des Spermotoxins schützt; in einem Gemenge von Spermotoxin und Antispermotoxin behalten die Spermatozoen stundenlang ihre Beweglichkeit.

Ebenso wie die Isolysine entstehen im Organismus auch die Isocytotoxine. Wie Metschnikoff zeigte, bildet sich in dem Blutserum von Hunden, bei denen eine Chromnephritis erzeugt wird, ein Isonephrotoxin; dieses Serum, normalen Hunden injiziert, ruft bei diesen Nephritis hervor. Dagegen bilden sich keine Autocytotoxine; Metschnikoff spritzte einem Meerschweinchen wiederholt Meerschweinchenspermatozoen ein; es entstanden Isospermotoxine, denn die Spermatozoen anderer Meerschweinchen wurden sofort abgetötet; die Spermatozoen des behandelten Tieres selbst hingegen blieben in den Hodenkanälchen vollständig intakt. Nahm man sie jedoch heraus und fügte als Komplement ein wenig Serum hinzu, so gingen sie sofort zu Grunde; es hatte sich also hier der Amboceptor gebildet, das Komplement aber wurde, vielleicht durch eine regulatorische Einrichtung, in der Wand des Samenkanälchens zurückgehalten. Auch beim Menschen bilden sich die verschiedensten Isotoxine, und es ist nicht unmöglich, daß diese Stoffe in der Diagnostik und Pathologie eine Rolle spielen werden.

Auch für die Therapie gibt die Entdeckung der Cytotoxine neue Ausblicke. So zeigte Metschnikoff, daß der tierische Organismus auf die Injektion geringer Mengen von Leukotoxin mit einer starken Überproduktion von Leukocyten

antwortet. Beim Menschen ist dasselbe der Fall, und es scheinen mittelst einer vorsichtigen Leukotoxintherapie lepröse Prozesse günstig beeinflußt zu werden. Auch dachte man daran, die Zerstörung epithelialer Neubildungen, speziell der Karcinome, durch spezifische Antiepithelzellensera zu versuchen. Allerdings bestehen dabei noch Schwierigkeiten. Für die praktische Verwertbarkeit eines solchen Serums wäre es natürlich erwünscht, daß es gerade die wuchernden Karcinomzellen schädigt, die anderen aber intakt läßt. Eine solche absolute Spezifizität der Gewebe besteht aber nach v. Dungern nicht. Das Flimmerepithelimmunserum ist nicht nur nahezu identisch mit dem Brustdrüsenepithelimmunserum, sondern es löst auch rote Blutzellen der gleichen Tierart auf. Eine Bekämpfung des Krebses mit Epithelimmunserum von der Blutbahn aus ist demnach ausgeschlossen. Man konnte aber daran denken, bei lokaler Anwendung die dem Auge noch nicht sichtbaren Krebszellennester durch Epithelimmunserum zu zerstören, ohne das umliegende Bindegewebe zu schädigen. Es ließ sich nämlich nachweisen, daß rote Blutkörperchen im Epithelimmunserum völlig intakt bleiben, sobald daneben auch Epithelzellen vorhanden sind. v. Dungern versuchte ein Immunserum gegen menschliches Brustdrüsenepithel, von dem das Karcinom so häufig ausgeht, darzustellen, und zwar gelang dies auch mit Milch. Diese theoretisch interessante Tatsache beweist, daß in der Milch noch dieselben spezifischen Gruppen vorhanden sind wie in den sie produzierenden Drüsenzellen, was auch mit den histologischen Beobachtungen übereinstimmt. Es ergaben sich aber bei der Immunisierung mit Menschenmilch eine Reihe vorderhand nicht zu überwindender Schwierigkeiten, so daß v. Dungern diese Versuche abbrach. Neuerdings hat Jensen Versuche an karcinomatösen Mäusen angestellt; es gelang mittelst eines Immunserums, welches von Kaninchen durch Vorbehandlung mit Krebszellen gewonnen war, allem Anscheine nach Heilerfolge zu erzielen. Von anderen Seiten wurden mit einem derartigen Immunserum Versuche an karcinomatösen Menschen gemacht (v. Leyden und Blumenthal), aber bis jetzt ohne deutlichen Erfolg.

Präcipitine.

Bei den seither besprochenen Körpern handelt es sich um Reaktionsprodukte des Organismus gegenüber zelligem Material; es gibt aber auch Antikörper, welche bei Einverleibung von gelösten Substanzen auftreten. Wie schon erwähnt, hat Kraus gefunden, daß das Serum eines gegen Typhus immunisierten Tieres im keimfreien Filtrat einer Typhusbouillonkultur einen Niederschlag hervorruft. Weiterhin zeigte sich, daß auch das Serum von Tieren, die mit Blutserum einer fremden Tierart vorbehandelt sind, solche Niederschläge erzeugt. Tchistowitch beobachtete, daß das Serum von Kaninchen, die mit Pferde- oder Aalserum behandelt waren, in dem Pferde- oder Aalserum eine Ausfällung der Eiweißstoffe hervorrief; dasselbe fand Bordet bei Kaninchen, denen Hühner-

serum injiziert worden war. Normales Kaninchenserum trübte dagegen Pferde-, Aal- oder Hühnerserum nicht. Diese Stoffe, welche im Serum der mit fremden Eiweißsubstanzen vorbehandelten Tiere auftreten und diese Substanzen aus einer klaren Lösung in Form eines Präcipitates niederschlagen, nennen wir Präcipitine oder auch Coaguline.

Weitere Untersuchungen zeigten dann, daß die Reaktionsfähigkeit des Organismus auch gegen die gelösten Eiweißsubstanzen eine große ist. Bordet, Fish, Wassermann und Schütze erzeugten bei Kaninchen durch Injektion von Milch verschiedener Tierarten ein Serum (Lactoserum), welches beim Mischen mit der zugehörigen Milchart einen Niederschlag hervorrief, und zwar gab das Serum eines mit einer bestimmten Milchart, z. B. Kuhmilch, vorbehandelten Kaninchens nur in Kuhmilch, nicht aber in einer anderen, etwa Frauenmilch, einen Niederschlag. Nach Schütze ruft ein Lactoserum eine Fällung hervor auch in gekochter Milch, und umgekehrt bilden Tiere, die mit gekochter Milch behandelt sind, auch Immunkörper für ungekochte Milch. Wassermann und Schütze, Myers, sowie Uhlenhuth sahen nach der Einführung von Eiereiweiß ebenfalls spezifische Präcipitine; Uhlenhuth injizierte Kaninchen in Pausen von mehreren Tagen jedesmal das Weiße von zwei Eiern in physiologischer Kochsalzlösung und beobachtete bisweilen schon nach Injektion von sechs Eiern starke Präcipitinwirkung. Die Reaktion war insofern spezifisch, als durch die entsprechenden Sera nur im Eiweiß ein Niederschlag entstand, jedoch fällte das Serum eines Kaninchens, dem Hühnereiweiß injiziert war, auch Taubeneiereiweiß (Uhlenhuth) und Enteneiereiweiß (Myers), wenn auch in viel geringeren Quantitäten aus. Weiter wurden Präcipitine gefunden bei Injektion von kristallisiertem Eiereiweiß, Serumglobulin (Myers), Albumosen (Pick und Spiro), dann mit Muskeleiweiß (Schütze) und mit pflanzlichem Eiweiß (Schütze, Kowarski).

Das spezifische Verhalten der Präcipitine hat praktische Bedeutung insofern erlangt, als man mit ihrer Hilfe eine Methode zur Unterscheidung von menschlichem Eiweiß von dem der Tiere, namentlich zum Nachweis von Menschenblut für forensische Zwecke ausbildete. Wie nämlich Uhlenhuth, sowie Wassermann und Schütze gleichzeitig und unabhängig voneinander

zeigten, liefert das Serum von Kaninchen, denen wiederholt Menschenblut oder Menschenblutserum eingespritzt wird, Präcipitine, mit deren Hilfe es gelingt, auch in alten, eingetrockneten Blutresten zu entscheiden, ob dieselben von Menschenblut herrühren oder nicht.

Man verfährt dazu folgendermaßen (genauere Technik siehe bei Rostoski und Hetsch): Zunächst wird die Guajac- und Teichmannsche Probe angestellt, um festzustellen, daß die blutverdächtigen Flecken überhaupt von Blut herrühren. Die Blutreste werden dann in einer geringen Menge physiologischer (0,8 %iger) Kochsalzlösung ausgelaugt und durch ein Papierfilter klar filtriert. Nun werden verschiedene Verdünnungen von dem Serum hergestellt, von dessen präcipitierender Wirksamkeit gegenüber Menschenblut man sich vorher überzeugt hat, und dazu tropfenweise kleine Mengen des klaren Filtrats in kleinen Reagenzgläsern zugesetzt. Als Kontrolle gibt man in ein zweites Röhrchen andersartiges Blut, z. B. Rinderblut in physiol. Kochsalzlösung aufgeschwemmt, in ein drittes Röhrchen das präcipitierende Serum allein, in ein viertes etwas von der Lösung des verdächtigen Blutrestes allein. Diese vier Röhrchen werden entweder einige Stunden bei gewöhnlicher Temperatur oder eine Stunde im Brutschrank bei 37° gelassen. Es müssen dann, falls es sich um Menschenblut handelt, in dem ersten Röhrchen deutliche, allmählich an Intensität zunehmende Trübungen auftreten, während die drei anderen ganz klar bleiben müssen. Der Niederschlag muß, wenn er beweisend sein soll, bald, längstens in einer halben Stunde entstehen, später eintretende Trübungen sind nicht beweisend. Die Methode hat sich in der gerichtsärztlichen Praxis schon wiederholt gut bewährt. Wie Ziemke, Uhlenhuth u. a. zeigten, gelingt die Reaktion auch mit viele Jahre altem, in Erde, auf Leinwand, Holz, Glas, Papier eingetrocknetem, in Zersetzung begriffenem, niedrigen Temperaturen oder chemischen Agentien ausgesetzt gewesenem Menschenblut.

Die Reaktion ist im allgemeinen spezifisch; ein solches gegen Menschenblut spezifisches Serum trübt nur das Menschenblut, dagegen nicht das Blut anderer daraufhin geprüfter Tiere; eine Ausnahme bildet nur das Affenblut, welches auch eine allerdings nicht so intensive Trübung bedingt. Nach den von Nuttall an 46 Affensorten gemachten Untersuchungen fällt Menschenblut-Präcipitinserum am stärksten das Blut der anthropoiden Affen. Für die forensische Praxis ist aber diese Ausnahme ohne Bedeutung. Ähnliche biochemische Verwandtschaft wie zwischen Menschen- und Affenblut wurde auch mit der spezifischen Präcipitinreaktion für Huhn und Taube (Bordet), Pferd und Esel, Fuchs und Hund, Ziege, Schaf und Rind (Uhlenhuth) konstatiert, doch tritt stets die Trübung in dem direkt zugehörigen Blut intensiver und rascher ein als in dem des verwandten Tieres. Je weiter die Tiere phylogenetisch auseinanderstehen, um so schwächer ist die Reaktion. Es gibt also auch hier ähnlich wie bei den Agglutininen Gruppenreaktionen für Eiweißarten nahestehender Species, und zwar ist diese um so stärker, je hochwertiger das Serum ist, es darf also nicht zu hochwertiges Serum verwendet werden. Jedesmal muß durch vorherige genaue Wertbestimmung des Serums festgestellt werden, bis zu welchen Verdünnungen hin dasselbe in homo-

logen Eiweißlösungen noch eine deutliche Ausfällung ergibt, man nimmt dann die der Titergrenze nächstgelegene Verdünnung; es genügen Sera, die bei 1:40 wirksam sind. Jedenfalls wird die forensische Blutdiagnose nach dem allgemeinen Urteil durch die Tatsache nicht beeinträchtigt, daß die Präcipitine nicht absolut spezifisch sind. Bei der Schwierigkeit der Kontrolle des Serums befürwortet aber Uhlenhuth mit Recht die Errichtung einer staatlichen Centralstelle für Serumgewinnung und -prüfung, sowie auch für die Unterweisung und Belehrung der gerichtlichen Sachverständigen.

Um Gruppenwirkungen beim Gebrauch präcipitierender Sera auszuschließen, haben Kistler und Weichardt folgendes Verfahren angegeben. Ein sehr wirksames von Kaninchen durch Immunisierung mit Menschenblut gewonnenes Serum kann auch im Pferdeserum eine Fällung erzeugen und umgekehrt Pferdepräcipitinserum im menschlichen Blutserum. Um diese Wirkung auszuschließen, setzt man zu einer verdünnten Lösung von Menschenantiblutserum Pferdepräcipitinserum, zentrifugiert von dem entstandenen Niederschlag ab und wiederholt das so lange, bis erneuter Zusatz von Pferdeserum keinen Niederschlag mehr erzeugt; das zuletzt resultierende Serum wirkt, auch in starker Konzentration Pferdeblutlösungen zugesetzt, nicht mehr, wohl aber noch stets auf Menschenblutlösung. In ähnlicher Weise gelang es auch Weichardt, das Blut eines bestimmten Individuums zu differenzieren. Spritzt man einem Kaninchen Blut eines Individuums A ein, so reagiert das Antiserum mit der Blutlösung des Individuums A, weniger stark mit der Blutlösung eines anderen Individuums B, obwohl der Unterschied manchmal nur gering ist; er wird aber sehr deutlich, wenn man zu dem Antiserum zweimal hintereinander Serum des Individuums B setzt und abfiltriert; das nun gewonnene Serum reagiert mit Blutlösung von A sehr stark, mit der von B nur schwach oder gar nicht.

Bei längerer Aufbewahrung des Serums zersetzen sich die Präcipitine bald; zur Konservierung wurde Chloroform oder vorsichtiges Eintrocknen empfohlen.

Ein spezifisches auf gelöstes Menschenblut einwirkendes präcipitierendes Serum erhält man auch nach der Injektion von eiweißhaltigem Harn, von Pleuraexsudat, Ascites und Hydroceleflüssigkeit; umgekehrt erzeugt ein mit Menschenblut dargestelltes präcipitierendes Serum auch in diesen anderen eiweißhaltigen Körperflüssigkeiten Niederschläge; doch treten die Trübungen in den Flüssigkeiten, mit welchen die Injektionen vorgenommen waren, am stärksten auf und schwächer in den anderen, immer aber nur in menschlichen, wenn zur Immunisierung der Versuchstiere menschliches Material verwandt worden war.

Auch an alten jahrelang getrockneten Organen (Leber, Niere, Milz, Muskulatur) ließ sich ihre Herkunft mit Hilfe spezifisch päcipitierender Sera bestimmen (sogar in lange Zeit, bis 65 Jahre, mumifizierten Organen), ferner bei Knochenstücken, sofern noch

genügend albuminoide Substanzen in dem Material vorhanden sind. Auch für die Fleischbeschau wurde die Reaktion von Uhlenhuth und Jess nutzbar gemacht, um in Hackfleisch, Wurst oder Schinken Verfälschungen, namentlich Zusatz von Pferde- oder Hundefleisch festzustellen. Hierzu wird Fleisch in zerhacktem Zustand längere Zeit mit physiol. Kochsalzlösung ausgezogen und der klar filtrierten Lösung das spezifische Serum zugesetzt, das durch Vorbehandlung von Kaninchen mit Pferdeserum oder mit einem Auszug aus Pferdefleisch gewonnen wurde. Das Serum dieses Tieres gibt dann einen Niederschlag, wenn es sich um Pferdefleisch handelt, dagegen nicht mit Rindfleisch. Schütze konnte ferner auf diesem biologischen Wege einzelne Peptonarten unterscheiden, das aus menschlichem Muskel hergestellte von dem aus tierischem Material gewonnenen. Kowarski, sowie Schütze zeigten mit Hilfe der Reaktion die Verschiedenheit von tierischem und pflanzlichem Eiweiß. Ein mit Weizenmehlalbumose oder mit Roborat erzeugtes Präcipitin war völlig wirkungslos gegenüber tierischem Eiweiß. Wahrscheinlich kann diese biologische Differenzierung noch vielfach praktisch verwertet werden.

Die Präcipitine vermögen nicht nur dieselbe Eiweißart, die zur Vorbehandlung diente, auszufällen; so ist das Serum eines mit Frauenmilch behandelten Kaninchens auch im stande, in einer menschlichen Spermalösung Präcipitine zu erzeugen. Uhlenhuth fand, daß das Serum eines Menschenblutkaninchens eine Trübung in menschlichem Sperma hervorruft und Schütze zeigte, daß diese Reaktion auch mit eingetrockneten Spermaflecken gelingt, so daß sie zu forensischen Zwecken benutzt werden kann. Das Serum von Tieren, die mit Blutserum von andersartigen Tieren vorbehandelt wurden, gibt also nicht allein im Blut dieser Tierart Niederschläge, sondern auch in allen anderen eiweißhaltigen Flüssigkeiten (Sperma, Schleim, Milch usw.) der zur Vorbehandlung verwendeten Tierart. Ein positiver Ausfall der Präcipitinreaktion spricht also nicht für das Vorhandensein von Blut, die Methode ist eigentlich eine biologische Eiweißdifferenzierungsmethode, stets muß, wie in der Beschreibung der Technik bereits hervorgehoben, vorher festgestellt werden, daß es sich überhaupt um Blut handelt.

Ähnliche Verhältnisse bestehen auch bei chemisch reinen Eiweißkörpern. Leblanc hatte zwar behauptet, daß durch Vorbehandlung

mit Euglobulin, Pseudoglobulin und Albumin streng spezifische, nur auf die entsprechenden Eiweißkörper wirkende Präcipitine entstehen. Nach den übereinstimmenden Untersuchungen von Obermeyer und Pick, Rostoski und Umber ist eine solche Spezifizität aber nicht vorhanden. Obermeyer und Pick stellten aus dem Eiklar die verschiedenen chemisch differenten Eiweißkörper dar, und es gelang ihnen nicht, spezifische Präcipitine für jeden Eiweißkörper zu erzeugen; ebensowenig gelang dies Rostoski mit den einzelnen Eiweißkörpern des Blutserums. Hamburger konnte sogar mit einem Präcipitin, das durch Injektion von Kasein aus Kuhmilch gewonnen war, einen Niederschlag im Rinderserum erzeugen, die Präcipitinwirkung war also sicher nicht spezifisch, da ja Serum kein Kasein enthält. Man kann also mit den Präcipitinen die verschiedenen chemisch reinen Eiweißkörper nicht differenzieren, dagegen gestatten sie scharfe Unterschiede ähnlicher Stoffe, die verschiedenen Tierarten angehören. Die Präcipitine werden wie die Agglutinine bei der Reaktion gebunden, das beim Vermischen von Milch mit spezifischem Laktoserum entstehende Präcipitat reißt das Präcipitin mit sich und die vom Niederschlag befreite Flüssigkeit vermag nicht mehr Kasein zu fällen.

Durch Immunisierung mit präcipitierendem Serum, z. B. Laktoserum, erhält man ein Antipräcipitin, Antilaktoserum, das die Wirkung des präcipitierenden Serums aufhebt (Eisenberg, Schütze). Behandelt man Kaninchen mit Kaninchenserum vor, so erhält man ein Serum, das mit dem Serum anderer Kaninchen in einzelnen Fällen einen Niederschlag gibt, also Isopräcipitine (Schütze). Die Präcipitine verhalten sich also vollkommen analog wie die Hämolysine.

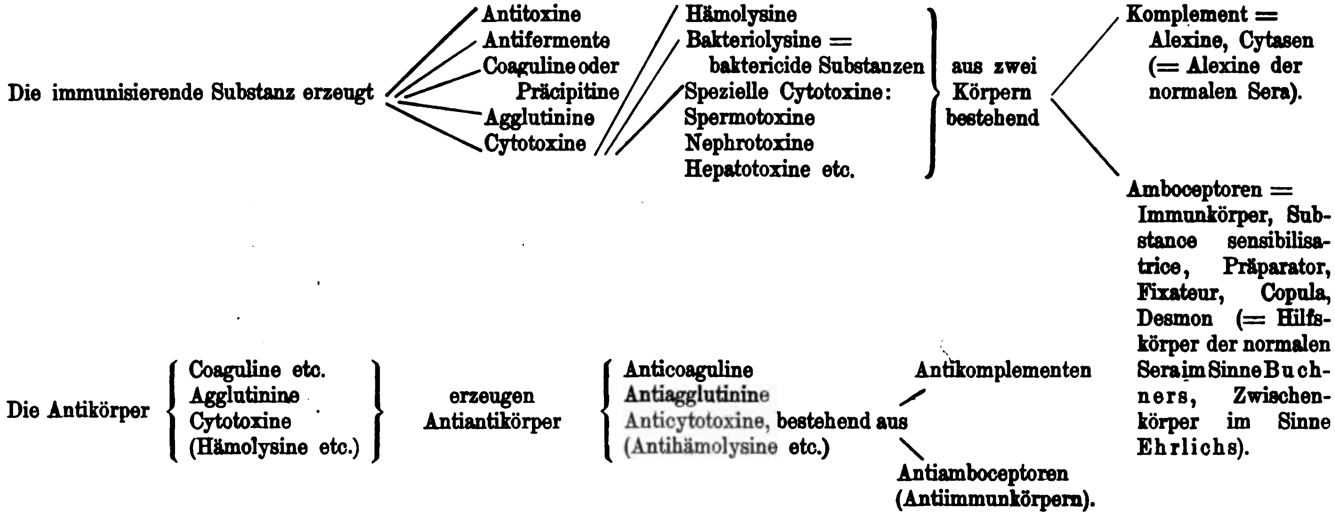
Die Präcipitine verlieren bei halbstündigem Erhitzen auf 70° C. ihre Wirkung. Nach Eisenberg steht dies in engstem Zusammenhang mit der Denaturierung der Eiweißkörper; in getrocknetem Zustand vertragen auch die Präcipitine, ähnlich wie die Toxine, Fermente und Alexine ein halbstündiges Erhitzen auf 100°, und ebenso werden Eiweißkörper in getrocknetem Zustande bei 100° noch nicht denaturiert. Erst stärkeres Erhitzen auf 130—135° C. zerstören trockene Präcipitine und Eiweißkörper. Die Präcipitine gehen bei der Erwärmung in eine inaktive Form, die Präcipitoide (Eisenberg und Volk) über, die den Toxoiden und Agglutinoiden

entspricht. Ein erhitztes präcipitierendes Serum verliert nicht nur seine Wirksamkeit, sondern es verhindert auch die Fällung durch zugesetztes aktives Präcipitin (Müller, Eisenberg). Die durch Erhitzen aus den Präcipitinen entstandenen Substanzen wirken dadurch hemmend auf die Wirkung des später zugesetzten frischen Serums, daß sie sich wie die Präcipitine des frischen Serums mit der präcipitablen Substanz verbinden und dadurch die spezifische Fällung verhindern.

Die bei der Präcipitinwirkung entstehenden Niederschläge sind nach Pick Eiweißkörper, da das Präcipitat auch dann aus Eiweiß besteht, wenn die präcipitablen Substanzen, z. B. Bakterienfiltrate, keine Eiweißreaktion gaben. Der entstandene Niederschlag löst sich in verdünnten Säuren und Alkalien. Die Pepsinverdauung zerstört die Präcipitine. Bei der fraktionierten Ausfällung mit Ammonsulfat nach Hofmeister finden sie sich wie alle bisher darauf geprüften Antikörper in der Globulinfraktion. Nach Rostoski und Pick ist für die Wirkung der Präcipitine, ähnlich wie für die der Agglutinine ein bestimmter Salzgehalt notwendig, dessen Verminderung oder Überschreitung eine Hemmung der Präcipitinwirkung zur Folge hat.

Wie wir sehen, haben die biologischen Forschungen uns einen hochinteressanten Einblick gestattet in die wunderbare Fähigkeit des Organismus, auf alle möglichen fremdartigen Substanzen und zwar sowohl auf schädliche (Toxine, Bakterien) wie auch auf unschädliche (Eiweißsubstanzen) ein spezifisches Reaktionsprodukt zu bilden. Die zur Immunisierung dienenden Stoffe, durch deren Einverleibung die Bildung der Antikörper ausgelöst wird, bezeichnet man mit Gruber als Antigene, d. h. Erzeuger von Antikörpern. Zweifellos werden die Untersuchungen auf diesem Gebiet noch weitere Beiträge zur Kenntnis der Zelltätigkeit im Organismus liefern.

Eine sehr gute Übersicht über die verschiedenen Antikörper gibt nebenstehendes, dem Aschoffschen Werke: „Ehrlichs Seitenkettentheorie“ entnommenes Schema.


Die immunisierende Substanz erzeugt
Antitoxine
Antifermente
Coaguline oder Präcipitine
Agglutinine
Cytotoxine
Hämolysine
Bakteriolysine = baktericide Substanzen
Spezielle Cytotoxine:
Spermotoxine
Nephrotoxine
Hepatotoxine etc.
aus zwei Körpern bestehend
Komplement = Alexine, Cytasen (= Alexine der normalen Sera).
Amboceptoren = Immunkörper, Substance sensibilisatrice, Präparator, Fixateur, Copula, Desmon (= Hilfskörper der normalen Sera im Sinne Buchners, Zwischenkörper im Sinne Ehrlichs).
Die Antikörper
Coaguline etc.
Agglutinine
Cytotoxine
(Hämolysine etc.)
erzeugen Antiantikörper
Anticoaguline
Antiagglutinine
Anticytotoxine, bestehend aus
(Antihämolysine etc.)
Antikomplementen
Antiamboceptoren (Antiimmunkörpern).

III. Schutzimpfung.

(Künstliche Immunisierung.)

Die künstliche Immunisierung kann in einer nicht spezifischen, künstlichen Steigerung der Resistenz bestehen, wodurch die verschiedenartigsten Krankheiten beeinflußt werden; weit wichtiger ist aber die spezifische Schutzimpfung gegenüber einer einzelnen bestimmten Infektionskrankheit.

A. Künstliche Steigerung der natürlichen Resistenz.

Wie wir gesehen haben, beruht die natürliche Bakterienresistenz wenigstens zum Teil auf der bakterieiden Leistung des Blutes, im wesentlichen auf den Alexinen oder Komplementen, und dieser Alexingehalt rührt wieder von dem mehr oder weniger starken Gehalt der Flüssigkeiten an Leukocyten her. Man hat daher eine Vermehrung der natürlichen Resistenz bei Tieren dadurch herzustellen gesucht, daß man künstlich eine stärkere Leukocytose hervorruft. Durch Injektion von Spermin, Hefenukleïn, Pilocarpin u. a. konnten Kaninchen vor einer gleichzeitigen Pneumokokken-Infektion geschützt werden. Auch die Injektion abgetöteter oder lebender nicht pathogener Bakterien wurde zur Resistenzerhöhung versucht. Emmerich benutzte Erysipelkokken mit Erfolg gegen Milzbrand, und es läßt sich so vielleicht die oft gemachte Beobachtung erklären, daß ein Erysipel andere schon bestehende Infektionskrankheiten zur Heilung oder Besserung bringen kann. Auch Milzbrandinfektionen werden bei Tieren mit andersartigen, nicht oder wenig pathogenen Bakterien (B. prodigiosum, B. pyocyaneum u. a.) günstig beeinflußt. Wahrscheinlich handelt es sich bei der bereits besprochenen Pyocyanase von Emmerich und Loew auch um eine beträchtliche Resistenzvermehrung. An typhuskranken Menschen wurden von

Rumpf Einspritzungen von abgetöteten Pyocyaneuskulturen gemacht. Nach kurzem Anstieg der Temperatur zeigte sich allmählich ein Absinken des Fiebers, so daß die Febris continua in ein ausgesprochen remittierendes Fieber überging und es in verhältnismäßig kurzer Zeit zur Apyrexie kam.

Durch Injektion verschiedener Substanzen (Tuberkulin, Nukleïnsäure, Blutserum, Bouillon, Harn, sogar physiologischer Kochsalzlösung) läßt sich nach Issaeff bei Tieren ein vorübergehender nicht-spezifischer Schutz gegen verschiedene Bakterien hervorrufen. Alle diese Substanzen zeigen die gemeinsame Eigenschaft eine lokale, im Peritoneum sich abspielende, oder auch eine allgemeine Leukocytose zu erzeugen. Die Resistenz nahm in demselben Maßstab ab als die Zellreaktion des Organismus zur Norm zurückkehrte. Nach R. Pfeiffer beruht diese vermehrte Resistenz auf einem stärkeren, durch die Entzündung bedingten Zustrom von Körpersäften und somit von Schutzstoffen, und zwar von Amboceptoren und Komplementen nach dem Peritoneum. Von dieser vorübergehenden, meist nach 4—5 Tagen geschwundenen erhöhten Widerstandsfähigkeit ist die spezifische Immunität streng zu unterscheiden, welche sich durch das Vorhandensein der spezifisch bakterieiden Substanzen im Blut der immunisierten Tiere auszeichnet und noch nach 3—4 Monaten deutliche schützende Wirkungen zeigt. v. Mikulicz beobachtete auch einige Zeit nach der Infektion noch günstige Erfolge von intraperitonealen Injektionen solcher Stoffe, namentlich 2proz. Nukleïnsäure, und verwendet diese Lösung daher auch beim Menschen zur Resistenzvermehrung des Peritoneums bei Magen- und Darmperforationen mit günstigem Erfolg, ebenso bewährte sich die Auswaschung der Bauchhöhle mit physiol. Kochsalzlösung, von der ein Teil in der Bauchhöhle zurückbleibt.

Eine andere künstliche Steigerung der natürlichen Resistenz kann man nach Fodor durch Änderung des Alkaleszenzgehaltes des Blutes hervorrufen. Künstlich alkalisierte Versuchstiere widerstanden einer Infektion mit Milzbrandbazillen energischer als nicht mit Alkali behandelte. Durch Darreichung von Alkalien, z. B. Natriumkarbonat, ließ sich die Alkaleszenz und damit die Resistenz des Organismus künstlich steigern. Kurt Müller beobachtete eine Steigerung der Widerstandsfähigkeit der Ratten gegen Milzbrand bei subkutaner Zufuhr von Salz (Fleischextrakt).

Ferner kommen noch für die künstliche Steigerung der Resistenz solche Mittel in Betracht, welche eine stärkere Blutversorgung und Blutzufuhr einzelner Körperteile hervorzurufen im stande sind. Hierher gehört zunächst die venöse Stauungshyperämie durch elastische Umschläge, wie sie von Bier bei der Behandlung der Gelenktuberkulose mit sehr günstigem Erfolge angewendet wird. Wie Nötzel zeigte, widerstehen Kaninchen, bei denen man am Ohr oder an einer Extremität durch Umschnürung Stauungshyperämie erzeugt, nach Lösen der Ligatur einer Milzbrandimpfung im Bereich des abgeschnürten Gliedes. In dem Transsudat, das alle Gewebsmaschen reichlich erfüllt, sind die injizierten Milzbrandbazillen bereits nach 24 Stunden mikroskopisch und kulturell nicht mehr nachweisbar; auch in vitro haben derartige Transsudate beträchtliche baktericide Wirkung.

Endlich können natürlich alle Besserungen des allgemeinen körperlichen Zustandes eine Vermehrung der Resistenz herbeiführen. Wie wir gesehen haben, verringert sich die Resistenz durch allerlei schädliche Einflüsse wie Hunger, Blutentziehungen, künstlichen Diabetes, Störungen der Wärmeregulierung u. a. Durch alle Besserungen in hygienischer und sozialer Beziehung wird also auch die Widerstandsfähigkeit gegenüber Infektionskrankheiten vermehrt werden. P. Th. Müller hat an Tieren den Einfluß von Alterationen des normalen Stoffwechselgetriebes auf die Produktion von Schutzstoffen untersucht und hierzu die Agglutinine benutzt. Da die Verhältnisse bei den anderen Schutzstoffen des Körpers wohl ähnliche sind, so haben die Versuche wohl allgemeinere Geltung. Nahrungsentziehung beeinflußte die Produktion der Agglutinine sehr wesentlich, doch war dies nach der Art der Bakterien verschieden, bei den einen trat Vermehrung, bei andern Verminderung ein. Phloridzin oder Alkohol rief stark verminderte, Injektion von zimtsaurem Natrium (Hetol) stark vermehrte Produktion von Agglutininen hervor, wahrscheinlich üben derartige leukocytoseerregenden Stoffe, wie die Zimtsäure einen Reiz auf die blutbereitenden Organe und damit auch auf die Produktion der in diesen Organen gebildeten Schutzstoffe aus. Die von Landerer empfohlene Hetolbehandlung der Tuberkulose bekommt in diesen Untersuchungen eine weitere experimentelle Stütze. Der Einfluß des Alkohols auf die Bildung der Schutzstoffe wurde auch von

anderer Seite geprüft. Nach Friedberger steigert einmalige Verabreichung von zwar berauschenden, aber noch nicht hochgradig toxisch wirkenden Alkoholdosen die Produktion, bei den chronisch vergifteten Tieren tritt dagegen Verminderung ein. Bei den Versuchen von C. Fraenkel zeigten sich die mit einer einmaligen Gabe von Alkohol versehenen Tiere um 5—10 mal widerstandsfähiger als die mit diesem Mittel dauernd behandelten. Auch durch kleine Aderlässe wird die Immunkörperproduktion gesteigert. Diese Beobachtungen geben vielleicht eine Erklärung für die oft festgestellte günstige Wirkung von dreisten Alkoholgaben und Aderlässen auf den Verlauf von gewissen Infektionskrankheiten des Menschen.

Praktisch viel wichtiger als diese künstliche Resistenzsteigerung ist die spezifische Immunisierung gegenüber einer einzelnen Infektionskrankheit, die eigentliche Schutzimpfung.

B. Künstliche spezifische Immunisierung.

Nach Ehrlich unterscheiden wir 2 Hauptarten der künstlichen spezifischen Immunisierung: die aktive und die passive. Unter aktiver Immunisierung versteht man diejenige Veränderung im Organismus, die wir durch Einverleibung der Bakterien oder ihrer Produkte hervorrufen und die sich alsdann in der Produktion der spezifischen Schutzstoffe im Körper des Geimpften selbst kundgibt; die Immunisierung ist also eine mittelbare. Nach jeder Einverleibung macht der Organismus eine Reaktion durch, die der Ausdruck einer erhöhten Zelltätigkeit ist, und dabei erfolgt die Bildung der Schutzstoffe. Wo eine solche Reaktion nicht erfolgt, etwa wegen zu geringer Dosis des Impfstoffes, kann auch kein sicherer Impfschutz erfolgen. Es handelt sich also um eine durch den Immunisierungsvorgang hervorgerufene Umstimmung gewisser Zellenkomplexe des Tieres, welche alsdann die Schutzstoffe aktiv produzieren. Wie bereits früher (S. 35) besprochen, wird die erhöhte Zelltätigkeit ausgelöst durch Reize, wie sie von den einverleibten Krankheitserregern ausgehen. Da der Organismus selbst diese Stoffe bilden muß, so vergeht bis zum Eintritt der Immunität immer eine gewisse Zeit (5—10 Tage). Bis zum Eintritt der Im-

munität ist im allgemeinen eine erhöhte Empfänglichkeit des Individuums vorhanden. Der aktive Impfschutz hält relativ lange Zeit, jedenfalls viele Monate an, da die gebildeten Schutzstoffe in den Gewebselementen haften und der Organismus die Bereitung seiner Schutzstoffe gelernt hat. Unter Umständen können die Schutzkörper aus dem Blut verschwinden, ohne daß die Tiere ihre Schutzkraft verlieren. Nach Kolle können wir diesen Zustand, der nach Ablauf des spezifischen Reizes zurückbleibt, erklären als eine erworbene, latente Fähigkeit gewisser Zellen, auf den spezifischen kleinsten Reiz sofort in maximaler Weise spezifisch zu reagieren, viel stärker, als der normale Organismus im stande ist. Ein Organismus, der einmal unter dem Einfluß eines Infektionsstoffes gestanden und auf diesen spezifisch reagiert hat, secerniert bei einer erneuten Infektion sehr viel rascher und schon auf viel geringere Quantitäten des Infektionsstoffes hin die spezifischen Stoffe. Dies zeigt folgender Versuch von Wassermann und Cole. Kaninchen, welche früher mit lebenden Typhusbazillen vorbehandelt waren, wurden längere Zeit völlig in Ruhe gelassen, bis die Agglutinine wieder völlig aus dem Blute verschwunden waren. Wurde diesen Tieren nunmehr eine Dosis Typhuskultur, die bei normalen, nicht vorbehandelten Tieren keine Veränderung in Serum hervorrief ($^1/_{400}$ Öse), injiziert, so trat eine sehr rasche und starke Produktion von Agglutininen auf. Ähnliche Beobachtungen hatte auch v. Dungern mit Präcipitinen gemacht; bei Kaninchen, die mit Majaplasma früher vorbehandelt waren, aber keine Präcipitine im Serum mehr enthielten, erschienen bei erneuter Immunisierung die Präcipitine im Serum viel rascher und reichlicher als bei nicht vorbehandelten. Das immunisierte Tier zeigt also große Empfindlichkeit, und die Organe haben nach Überstehen einer Infektion die Fähigkeit beibehalten, bei neu eintretender Infektionsgefahr diese Stoffe viel leichter abzugeben als vorher. Die Körperzellen haben also eine gesteigerte spezifische Erregbarkeit auf den „toxischen Reiz" und eine vermehrte Bindungsfähigkeit erworben. Wie ich zeigen konnte, läßt sich eine solche rasche Produktion von Schutzstoffen bei immunisierten Tieren auch durch nicht spezifische Reize, z. B. Einspritzung von Hetol, erzielen. Auch bei der aktiven Immunisierung von Menschen wurden derartige Beobachtungen von Shiga gemacht. Während 0,5 ccm eines Typhusimpfstoffes bei normalen Menschen

in 8 Tagen nur geringe Agglutininmengen (1 : 80) im Serum erzeugten, erreichte das Serum von Shiga, welcher 12 Jahre zuvor Typhus durchgemacht hatte, durch die Injektion von 0,25 ccm, also der Hälfte des Impfstoffes, in 8 Tagen einen Agglutinationstiter von 1 : 640; ebenso war der Unterschied in der Höhe der bakteriolytischen Substanzen.

Unter passiver Immunisierung verstehen wir die Immunisierung mit spezifischem Serum. Ein Tier, dem wir das Blutserum eines aktiv immunisierten Tieres einspritzen, ist nun gleichfalls immun. Der Schutz tritt sofort nach der Serumeinverleibung ein, ohne krankmachend zu wirken. Die Immunität ist eine unmittelbare. Solange das Serum in dem Blute des damit geimpften Organismus kreist, ist derselbe geschützt (hämatogene Immunität); sobald aber die im Serum enthaltenen Schutzstoffe ausgeschieden sind, verschwindet auch die Immunität. Der Schutz dauert daher im Gegensatz zur aktiven Immunisierung nur relativ kurze Zeit. Bei der Verwendung von Blutserum anderer Tierarten (Pferdeserum beim Menschen) ist der Schutz ein ganz kurzer (10—14 Tage), da dabei dem Körper fremdartige Substanzen zugeführt werden, die bald wieder ausgeschieden oder auch im Körper zerstört werden. Dagegen ist die Schutzwirkung bei Verwendung von Serum von Individuen derselben Art (z. B. von Pferden gewonnenes Tetanusserum bei Pferden) eine beträchtlich längere, aber immerhin noch kürzer als bei der aktiven Immunisierung.

Auch bei der spezifischen Immunisierung, sowohl der aktiven wie der passiven, müssen wir eine Immunität gegen die Toxine (Giftimmunität) oder gegen die Bakterien selbst (Bakterienimmunität) unterscheiden. Im ersteren Falle sind die mit Giften vorbehandelten Tiere für eine gewisse Zeit gegen dieselben geschützt, auf die das Gift produzierenden Bakterien (Diphtherie- und Tetanusbazillen) hat diese Immunität im allgemeinen keinen Einfluß. Ein Mensch, der gegen Diphtherie immun ist, bleibt, wenn er von neuem mit Diphtheriebazillen infiziert wird, gesund, trotzdem in seiner Mundhöhle Diphtheriebazillen vorhanden sind und hier ihr Gift produzieren. Dieses Gift wird aber im Körper des immunen Menschen durch die im Blute vorhandenen Antitoxine unschädlich gemacht. Die künstliche Bakterienimmunität (Cholera, Typhus) ist dagegen ausschließlich gegen die Bakterienkörper gerichtet, d. h. die Bakterien

werden durch die gebildeten Schutzstoffe in der früher beschriebenen Weise aufgelöst und zerstört. Bei dieser Auflösung der Bakterienzelle kann aber das im Zellleib enthaltene Toxin frei werden und so den Körper vergiften, so daß der Organismus zu Grunde geht, trotzdem oder vielmehr weil baktericides Serum eingespritzt wurde. Gegen eine derartige Vergiftung mit Bakterienzellgiften ist aber der Organismus machtlos. Das Ideal einer Immunisierung wird also immer sein, wenn das Serum neben der baktericiden Wirkung auch eine antitoxische besitzt, also die Bakterienleiber zerstören und die dabei frei werdenden Gifte gleichzeitig unwirksam machen könnte. Dies ist bis jetzt nur bei einigen Krankheiten und künstlichen Tierinfektionen gelungen, worauf wir später noch zurückkommen werden.

Der Zustand der erworbenen Immunität, der aktiven wie der passiven, äußert sich meist nur nach ganz bestimmter Richtung und gegenüber einem wohl charakterisierten Infektionsmodus. Tiere, die durch langdauernde Vorbehandlung einen sehr hochgradigen Impfschutz erlangt haben, sind damit nun etwa keineswegs unter allen Umständen unempfänglich geworden, sie können vielmehr bei veränderter Einverleibung des Krankheitsstoffes durch relativ geringe Virusmengen, ebenso wie normale Tiere, getötet werden. So sind tetanusimmune Kaninchen zwar gegen die subkutane Infektion mit virulentem Materiale sicher geschützt, gehen aber dennoch bei direkter intracerebraler Verimpfung des Infektionsstoffes leicht an Tetanus zu Grunde (Roux und Borrel). Derartige Erfahrungen, welche den künstlichen Impfschutz als einen regionären bezeichnen, sind für eine Reihe der verschiedensten Infektionen festgestellt und haben namentlich zu der Erkenntnis geführt, daß die Immunisierung gegenüber einer intravenösen oder stomachalen Infektion in der Regel recht erhebliche, fast unüberwindliche Schwierigkeiten in den Weg zu legen scheint. So kann bei der Choleraimmunität der Meerschweinchen selbst eine ungewöhnlich starke aktive Immunität wenig gegen eine Darminfektion ausrichten, ein Mangel, der um so mehr ins Gewicht fällt, da bei der Spontanerkrankung der Krankheitsstoff stets vom Magen-Darmkanal aus Eingang in den menschlichen Organismus findet. Das Pasteursche Impfverfahren gegen Milzbrand bietet einen ziemlich sicheren Schutz gegen die kutane Milzbrandinfektion, läßt aber beim Fütterungsmilzbrand, gegenüber

der Sporeninfektion vom Darmkanal aus, oft im Stich. Für die Praxis der Schutzimpfungen sind diese Tatsachen von der größten Bedeutung.

Für die spezifische Immunisierung gibt es eine große Reihe von Methoden, die sich folgendermaßen einteilen lassen:

I. Aktive Immunisierung.

1. Schutzimpfung mit lebenden vollvirulenten Krankheitserregern.
2. Schutzimpfung mit künstlich abgeschwächten lebenden Krankheitserregern.
3. Schutzimpfung mit abgetöteten Krankheitserregern.
4. Schutzimpfung mit Bakterien-Extrakten (Bakterienproteïnen).
5. Schutzimpfung mit Stoffwechselprodukten (Toxinen) der spezifischen Bakterien.

II. Passive Immunisierung.

Immunisierung durch Übertragung von Serum hochimmunisierter Tiere.

III. Kombination der aktiven und passiven Immunisierung.

Die verschiedenen aktiven Immunisierungsmethoden sind keineswegs gleichwertig. Offenbar ist die Methode die beste, welche gefahrlos, einfach und dabei sicher in der Wirkung ist. Dies wird um so vollkommener erreicht, je genauer man den Impfstoff dosieren kann. Am wenigsten steht dies in unsrer Macht bei Anwendung der lebenden Infektionserreger, weil wir ihre Wachstumsverhältnisse nie vollständig sicher beherrschen können, besser gelingt es bei den abgeschwächten und besonders bei den abgetöteten Bakterien, am besten bei den Bakterienextrakten und namentlich den Stoffwechselprodukten, die als lösliche chemische Stoffe sich sehr leicht und genau dosieren lassen.

I. Aktive Immunisierung.

1. Schutzimpfung mit lebenden Krankheitserregern.

Schon seit Jahrhunderten hatte man bei den Pocken einen künstlichen Impfschutz dadurch erreicht, daß man den Bläscheninhalt von leichten Fällen in angetrocknetem Zustand durch Einreiben oder Einimpfen auf Gesunde übertrug, wobei die Erkrankung

in der Regel leicht verlief, doch kamen auch Todesfälle vor. Diese Methode der Variolation wurde von der Lady Wortley Montague, der Gattin des englischen Gesandten in Konstantinopel, im Jahre 1721 nach England verpflanzt und gewann dort, sowie bald auch in Deutschland und anderen Ländern zahlreiche Anhänger. Das Verfahren verlieh also Impfschutz, doch war es nicht ungefährlich; die Verbreitung der Blattern wurde sogar befördert, da jeder Geimpfte eine gefährliche Ansteckungsquelle für seine Umgebung bildete. Das Verfahren wurde daher wieder verlassen, allerdings erst ganz seit dem Bekanntwerden der Jennerschen Vaccination.

Später ist mit noch weniger günstigem Erfolge die kutane Impfung des Syphiliskontagiums — Syphilisation — versucht worden.

Die manchmal beobachtete günstigere Wirkung dieser künstlichen Einimpfungen gegenüber der natürlichen Ansteckung erklärt sich dadurch, daß die Krankheitserreger an der gewählten Impfstelle ungünstigere Wucherungsverhältnisse finden als auf den gewöhnlich betroffenen Schleimhäuten, und daß dadurch dem Körper besser Gelegenheit gegeben ist, sich durch Bildung von Schutzstoffen gegen die Krankheitserreger zu wehren.

Weit besseren und praktisch verwertbareren Erfolg hat man bei solchen Krankheitserregern zu erwarten, die subkutan überhaupt nicht wuchern und von da keine Allgemeininfektion des Körpers zuwege bringen, wie z. B. bei Cholerabakterien. Der erste, der sich mit solchen Immunisierungsversuchen beschäftigte, war der Spanier Ferran, und er hat das Verdienst, zuerst die Immunisierungsmöglichkeit bei Cholera nachgewiesen zu haben. Allerdings war diese Tat verfrüht, und namentlich hat er sich durch seine Beobachtungen zu voreiligen Schlüssen und Handlungen hinreißen lassen. Ferran hatte Meerschweinchen mit Kulturen behandelt, welche aus Choleraentleerungen stammten und in Bouillon gewachsen waren. Erholten sich die Tiere von dem Eingriff der Injektionen, so widerstanden sie bald darauf selbst tödlichen Dosen der lebenden Cholerakulturen. Auf diese Beobachtung gestützt, ging F. zu Versuchen an Menschen über. Er injizierte zunächst 8 Tropfen einer mit Galle versetzten Cholerabouillonkultur, nach 6—8 Tagen folgte eine zweite Injektion von 0,5 ccm und nach weiteren 8 Tagen eine ebensolche. Hierbei zeigte sich, daß die

subkutane Einführung der Choleravibrionen, welche bei Einführung per os für den Menschen so pathogen sind, niemals zu spezifischen Krankheitserscheinungen führt; es traten nur leichte vorübergehende Krankheitserscheinungen (Fieber, Mattigkeit, lokale Entzündung an der Injektionsstelle) auf. Die Cholerabakterien gehen im Unterhautzellgewebe des Körpers zu Grunde, ohne eine Infektion des Körpers herbeizuführen. Die Impfung wurde an 25000 Menschen ausgeführt; das Resultat ließ sich aber nicht übersehen, da keine richtige Statistik angelegt wurde. Übrigens arbeitete F. mit durchaus unreinem Ausgangsmaterial, nicht mit Reinkulturen, es war daher eine Regelung der Dosierung unmöglich. Weit exakter sind die Haffkineschen Choleraimpfungen in Indien, die teilweise auch mit lebenden Cholerakulturen gemacht wurden. Unter dem Einfluß der Einverleibung von lebenden Cholerakulturen kommt es zur Bildung der spezifisch baktericiden (bakteriolytischen) Stoffe und der Agglutinine; die Untersuchung des Blutserums solcher geimpfter Personen zeigt, daß sich dasselbe ähnlich verhält wie das Serum von Menschen, die die betreffende Krankheit durchgemacht haben. Da aber die gleiche Wirkung von R. Pfeiffer und Kolle auch nach der Einimpfung frisch abgetöteter Kulturen dieser Erreger beobachtet wurde, nimmt man in der Praxis jetzt gewöhnlich abgetötetes Material oder läßt wenigstens eine solche Impfung der Verwendung von lebender Kultur vorangehen.

Hierher gehört auch die in der Praxis verwendete Schutzimpfung gegen die Lungenseuche des Rindes. Die Impfung erfolgt durch subkutane Injektion von Lymphe oder Gewebssaft aus der Lunge eines soeben getöteten lungenseuchekranken Rindes am Schwanzende der Tiere. In dem straffen Bindegewebe dieser Impfstelle sind anscheinend schlechtere Wucherungsbedingungen für den Erreger gegeben als an anderen Stellen, und es kann daher hier zur zeitigen Bildung von Schutzkörpern kommen. Derartig behandelte Tiere bekommen starke, 1—2 Jahre anhaltende Immunität. Unangenehme Zufälle treten bei der Impfung nur selten auf, die Mortalität beträgt höchstens 1 %. Nachdem es Nocard und Roux gelungen war, die Erreger der Lungenseuche zu züchten, werden neuerdings auch Reinkulturen dieses Bakteriums zur Impfung verwendet. Damit hat man den Vorteil, daß das Impfmaterial leicht in großen Mengen und ohne Verunreinigung gewonnen

werden kann; wahrscheinlich wird dadurch die ältere Methode verdrängt werden.

Schafpocken. Eine Schutzimpfung gegen diese von den Menschen- und Kuhpocken verschiedene, für Schafe äußerst verderbliche Krankheit wird durch die Verimpfung des am 10. Tage entnommenen Pustelinhaltes an dem Schwanz ausgeführt. Der Nutzen der Impfung besteht darin, daß man sie zu geeigneter Jahreszeit ausführen kann, daß die Verluste weit geringer sind, als bei der natürlichen Ansteckung, und daß die Seuchendauer durch eine gleichzeitige Impfung einer Herde bedeutend kürzer ausfällt, als bei den langsam sich ausbreitenden natürlichen Pocken. Besonders bei den algerischen Schafen hat sich diese Impfung anscheinend gut bewährt, in Europa wird sie wegen der Gefahr der Weiterverbreitung der Seuche durch Impfung wenig ausgeführt.

Auch die Schutzimpfung gegen Rinderpest nach R. Koch mit der Galle von an Rinderpest gestorbenen Tieren ist eine aktive Immunisierung mit lebenden Infektionserregern, da in der Galle dieser Tiere virulente Infektionserreger enthalten sind. Ferner gehört hierher die Schutzimpfung gegen Texasfieber, dessen Erreger eine Protozoenart, das Pirosoma bigeminum, ist. Nach Kolle wird zur Schutzimpfung das Blut von Tieren entnommen, welche einen Anfall der Krankheit überstanden haben. Am besten eignen sich dazu junge Tiere, z. B. Kälber, denen einige Wochen nach einem Anfall das Blut, in dem sich mikroskopisch nur ganz spärliche Pirosomen nachweisen lassen, entnommen wird. Dieses Blut wird unter aseptischen Kautelen gewonnen, defibriniert und nun gesunden Tieren intravenös oder subkutan einverleibt. Die Mortalität ist eine weit geringere als bei der natürlichen Infektionsweise, wahrscheinlich weil nur ganz bestimmte Entwickelungsstadien der Parasiten, die einen ganz bestimmten Virulenzgrad besitzen, den Tieren einverleibt werden.

Auch bei dem Küstenfieber der Rinder, einer der verheerendsten Viehseuchen Südafrikas, das eine dem Texasfieber ähnliche Blutkrankheit darstellt, ist von R. Koch eine auf ähnlichen Prinzipien beruhende Schutzimpfung empfohlen worden. Von der Krankheit genesene Tiere besitzen Immunität und behalten diese dauernd, solange sie in verseuchten Gegenden bleiben. Solche „gesalzene" Tiere beherbergen die Parasiten in ihrem Blut und

sind daher eine ständige Infektionsquelle für gesunde Tiere. Durch mehrmalige Injektion von Blut kranker Tiere kann man bei gesunden eine milde Form der Krankheit hervorrufen, die eine Immunität für mindestens 4—5 Monate verleiht.

2. Schutzimpfung mit künstlich abgeschwächten lebenden Krankheitserregern.

Eine Reihe dieser Methoden verdanken wir Pasteur, welcher offenbar von der Jennerschen Entdeckung der künstlichen Erzeugung von Immunität gegen Blattern ausgehend zum ersten Male Schutzimpfungsversuche mit künstlich gezüchteten Bakterien machte.

Die Abschwächung kann durch folgende Mittel erfolgen:

a) Durch hohe Temperaturen, wodurch die Bakterien an Virulenz einbüßen (Milzbrand, Rauschbrand).
b) Mittelst der Passage durch den Körper weniger empfindlicher Tiere (Schutzpockenimpfung durch Kuhpocken, Schweinerotlaufbazillen durch den Kaninchenkörper).
c) Durch Eintrocknung (Wutimpfung).
d) Durch Zusatz von Chemikalien (Karbolsäure, Kaliumbichromat zu Milzbrandkulturen, Glycerin).
e) Durch eine Reihe physikalischer Einwirkungen (Sonnenlicht, hoher Luftdruck, Elektrizität u. a.).

Praktisch verwendet werden nur die drei ersten Methoden.

a) Abschwächung durch hohe Temperaturen.

Milzbrand. Toussaint war der erste, welcher (1880) Schutzimpfungen gegen Milzbrand dadurch ausführte, daß er defibriniertes Milzbrandblut 10—15 Minuten lang auf 55° C. erwärmte und es dann unmittelbar als Impfstoff benutzte. Pasteur stellte einen Impfstoff (Vaccin) durch Züchtung der Milzbrandbazillen bei hoher Temperatur (42—43°) her, wodurch eine Abschwächung der Virulenz dieser Bazillen erfolgt und zwar um so stärker, je länger die Bazillen bei dieser Temperatur gehalten werden. Die Schutzimpfung wird dann mit den 24 Tage bei 42,5° gehaltenen Kulturen (I. Vaccin) begonnen und 10—14 Tage darauf mit den 12 Tage bei dieser Temperatur gezüchteten (II. Vaccin) fortgesetzt und vollendet. Der erste Vaccin tötet Mäuse, aber nicht mehr regelmäßig Meer-

schweinchen, der zweite tötet Meerschweinchen, aber nicht sicher Kaninchen.

Die Immunität der Tiere entwickelt sich im Anschluß an die Impfung etwa in 15 Tagen. Der Impfschutz dauert meist 1 Jahr, weshalb die Impfung alljährlich wiederholt werden muß. Die Milzbrandimpfung wurde in sehr großem Maßstabe an Rindern und Schafen (bis 1. Januar 1900 insgesamt an fast 12 Millionen Tieren) ausgeführt. Das Urteil über den Wert der Methode ist im allgemeinen günstig; die Impfverluste sind mäßig, doch kommen manchmal ziemlich beträchtliche Verluste (bis zu 15 $^0/_0$) vor. Die Impfung wird daher hauptsächlich bei Rindern und in besonders gefährdeten Gegenden (Milzbranddistrikten) vorgenommen.

Rauschbrand. Arloing, Cornevin und Thomas erhitzten zu Schutzimpfungszwecken das getrocknete und pulverisierte Muskelgewebe der an Rauschbrand eingegangenen Tiere 6 Stunden lang teils auf 103° C., teils auf 90°, wodurch das ursprünglich sehr infektiöse Material verschieden stark abgeschwächt wird. Ähnlich wie bei dem Pasteurschen Verfahren erfolgt auch hier die Impfung erst mit dem schwächeren, dann mit dem stärkeren Vaccin. Nach dieser Methode wurden zahlreiche Impfungen mit gutem Erfolge gemacht, und zweifellos wird dadurch die Mortalitätsziffer des Rauschbrandes ganz erheblich herabgesetzt. In dem Zeitraum von 1884—1896 betrug die Sterblichkeitsziffer bei 400000 geimpften Tieren nur 1 pro Mille. Kitt benutzte als Impfstoff getrocknetes Rauschbrandfleisch, das 5—6 Stunden in strömendem Wasserdampf erhitzt ist. In kleinen Dosen eingeimpft verursacht es leicht febrile und immunisierende Reaktion. Die Impfungen ergaben größtenteils zufriedenstellende Resultate. Ferner wurde von Kitt, sowie von Leclainche und Vallée gezeigt, daß auch mit auf 70° erhitzten Reinkulturen der Rauschbrandbazillen eine erfolgreiche Impfung möglich ist. Man kann die Tiere mit vollvirulentem Material nachimpfen, ohne daß eine Erkrankung eintritt.

b) Abschwächung mittelst der Passage durch den Körper weniger empfindlicher Tiere.

Dieses Prinzip ist in der empirisch gefundenen Jennerschen Schutzpockenimpfung verwertet, und Pasteur übertrug dasselbe in genialer Weise auf den Schweinerotlauf der Tiere.

Schon lange hatte man beobachtet, daß das Überstehen der Kuhpocken dieselbe Schutzkraft gegen die menschlichen Pocken gewährt, wie das der letzteren selbst. Im Jahre 1798 veröffentlichte der englische Arzt Edward Jenner diese von ihm näher erforschte, in seiner Heimat, der Grafschaft Gloucester, beim Volke schon lange bekannte Tatsache. Jenner wies ferner nach, daß die Kuhpocken, die Vaccine, auch von einem Menschen auf den anderen immer wieder mit demselben Erfolge künstlich übertragen werden können, daß also dieser humanisierte Impfstoff die gleiche Schutzwirkung hat wie der vom Tiere stammende Impfstoff. Experimentell wurde in der neueren Zeit wiederholt der Nachweis geführt, daß das Kontagium der Menschenpocken, auf Kälber übertragen, bei diesen typische Kuhpocken hervorruft, deren Rückübertragung auf den Menschen nur lokale Impfpusteln bewirkt, aber Schutz gegen das Pockenkontagium verleiht. Jenners Beobachtungen fanden bald Bestätigung, so daß diese Impfmethode überall Eingang fand. Erst später zeigte sich, daß die durch die Impfung erworbene Schutzkraft allmählich abnimmt und daher, wenn der Körper dauernd vor der Blatternkrankheit bewahrt bleiben soll, durch Wiederholung des Verfahrens (Revaccination) erneuert werden muß. Durchschnittlich dauert der Schutz nach einer jedesmaligen Impfung etwa 10—15 Jahre. An Stelle der humanisierten Lymphe wird jetzt fast allgemein die animale Lymphe, die von Kälbern gewonnen wird, verwendet. Impfschädigungen kommen daher kaum mehr vor. Die günstige Wirkung der Schutzpockenimpfung, der Vaccination, geht zunächst auf das bestimmteste hervor aus den von Jenner und seinen Zeitgenossen in mehreren Tausenden von Fällen vorgenommenen Experimenten mit nachfolgender Variolation der geimpften Individuen, ferner ergibt sich dieselbe in schlagender Weise aus den statistischen Zusammenstellungen aller Länder. Dabei zeigt sich ausnahmslos, daß in den Ländern und Städten ohne Impfzwang die frühere Pockenmortalität sich bis in die neueste Zeit erhalten hat, während sie in angrenzenden Ländern und Städten mit Impfzwang enorm reduziert oder vollkommen verschwunden ist. Die Schutzpockenimpfung ist ein beweiskräftiges Beispiel, daß eine zielbewußte Bekämpfung einer Seuche tatsächlich zu ihrer wesentlichen Eindämmung führt, und daß sie in civilisierten Ländern

ausrottbar ist. Genaueres über Pocken und Impfung bei Kübler, Geschichte der Pocken, Bibliothek Coler, Bd. 2.

Schweinerotlauf. Pasteur hatte beobachtet, daß Schweinerotlaufbazillen, die durch den Kaninchenkörper hindurchgehen, abgeschwächt werden, daß dagegen nach der Passage durch Tauben eine Steigerung der Virulenz eintritt. Die Schweine wurden daher zuerst mit dem schwächeren Vaccin des Kaninchenrotlaufs (Vaccin I) und 12 Tage später mit dem stärkeren des Taubenrotlaufs (Vaccin II) subkutan geimpft, und die Tiere zeigten sich dann als immun. Versuche in der Praxis haben ergeben, daß die Impfung zwar eine beträchtliche Immunität verleiht, daß aber die Gefahren derselben nicht unbedeutend sind, so daß eine gesetzliche Einführung in Deutschland nicht durchgeführt wurde. In Ungarn hat dagegen das Verfahren viel Verbreitung gefunden und gewinnt noch immer mehr Anhänger. Die Impfverluste waren hier gering (noch nicht 1%). Kritische Nachprüfungen des Pasteurschen Verfahrens durch Voges und Schütz ergaben, daß mit dieser Methode ein sehr kräftiger Impfschutz erzielt wird, und daß sogar eine so hochgradige Bildung von Schutzstoffen im Blute zu stande kommt, daß damit andere Tiere passiv immunisiert werden können. Allerdings geht diese künstliche Immunität durch allmähliches Ausscheiden der Schutzstoffe wieder verloren. Die bei der Pasteurschen Methode hervorgerufenen häufigen Erkrankungen und Verluste an Schweinen beruhen nach Voges und Schütz auf der mangelhaften Resistenz der betreffenden geimpften Schweine. Feinere, weniger widerstandsfähige Rassen erkranken ebenso wie unter natürlichen Verhältnissen bei Impfungen nach dem Pasteurschen Verfahren leichter als die resistenten Rassen, wozu das Landschwein gehört. Da bei dieser Methode lebende, wenn auch abgeschwächte Kulturen verwendet werden, so ist die Gefahr einer Verbreitung des Rotlaufs in sonst rotlauffreie Gegenden vorhanden. Man hat daher dieses gefahrvolle Verfahren durch das später zu besprechende Lorenzsche Verfahren ersetzt.

Hierher gehören auch die Immunisierungsversuche gegen Rindertuberkulose durch Injektion lebender menschlicher Tuberkulose-Kulturen. Die menschlichen TB-Kulturen sind nach den Untersuchungen von R. Koch für Rinder wenig pathogen. Man versuchte daher nach dem Jennerschen Prinzip mit dem avirulenten

oder wenig virulenten Typus gegen den für dieselbe Tierart virulenten Erreger zu immunisieren. R. Koch und Neufeld gelang es, nach diesem Prinzip Kälber, Ziegen, Esel durch intravenöse Injektion lebender menschlicher Tuberkelbazillen gegen die tödliche Dosis virulenter Perlsucht zu immunisieren, mit abgetöteten gelang es nicht. v. Behring führte Impfungen in größerem Maßstab an Rindern aus. Den 6—7 Monate alten, auf Tuberkulin nicht reagierenden Rindern wurde zuerst 1 mg und 4 Wochen später die 25fache Dosis davon ($2^1/_2$ cg) einer mittelvirulenten menschlichen TB-Kultur intravenös injiziert; nach den Injektionen tritt Fieber, manchmal auch Symptome einer Lungenaffektion (Husten) auf; die Tuberkulinprobe wird positiv. Die zweimalige Impfung genügt, um den Rindern vollkommen Schutz gegen den für sie hochvirulentesten, sicher tödlichen Rinder-Tuberkelbazillus zu verschaffen. Diese Impfmethode, Jennerisation, wie sie v. Behring nennt, wurde in der Praxis mit Erfolg angewendet. Ferner beruht auf diesem Prinzip der Versuch, Säugetiere mit Tuberkelbazillen, die von Kaltblütern (Fische, Frösche, Schildkröten) stammen, oder mit Säugetiertuberkelbazillen, die durch Passage durch den Froschkörper abgeschwächt waren, zu immunisieren. Namentlich hat Friedmann mit einem Schildkrötentuberkelbazillus derartige Immunisierungen ausgeführt, teilweise mit günstigem Ergebnisse.

Auch bei einer durch Protozoen hervorgerufenen Krankheit, der Tsetse-Krankheit, deren Erreger das Trypanosoma Brucei ist, wurde eine Schutzimpfung versucht. Die vom Rinde stammenden Tsetseparasiten haben nach R. Koch, nachdem sie eine Anzahl von Passagen durch den Hund durchgemacht haben, bei Rückübertragung auf Rinder nicht die schwere, zum Tode führende Trypanosomenerkrankung zur Folge, sondern nur eine leichte Erkrankung, und man kann mit solchen abgeschwächten Parasiten Tiere gegen eine später folgende Einverleibung von vollvirulentem Material schützen.

c) Abschwächung durch Eintrocknung.

Die ersten Versuche in dieser Hinsicht machte Pasteur bei der Hühnercholera. Durch Impfung mit älteren, der Luft ausgesetzten und dadurch abgeschwächten Bouillonkulturen der Hühnercholerabakterien, von denen er gleichfalls zwei Vaccins, einen

stärkeren und einen schwächeren, herstellte, gelang es, Hühner gegen eine Infektion mit vollvirulenter Hühnercholera unempfänglich zu machen.

Weit wichtigere Verwendung hat aber diese Abschwächungsmethode bei der gleichfalls von Pasteur entdeckten und im Jahre 1885 zum erstenmal beim Menschen ausgeführten Tollwutimpfung ergeben. Da das Verfahren nur bei bereits gebissenen Personen zur Anwendung gelangt, so hat es den Charakter eines Heilverfahrens, doch handelt es sich im Prinzip um eine aktive immunisierende Wirkung. Die Wirksamkeit der Impfung während der Inkubationszeit ist durch die lange Inkubationsdauer der Tollwut bedingt; bei Krankheiten mit raschem Verlauf, z. B. bei den Pocken, verhindert die Impfung während dieser Periode den Ausbruch der Krankheit nicht. Bekanntlich sind die Erreger der Hundswut noch völlig unbekannt, doch läßt sich die Krankheit durch Einbringen von Nervensubstanz eines wütenden Tieres unter die Dura mater sicher hervorrufen. Kaninchen werden mit Gehirn eines der Wut erlegenen Hundes geimpft (Virus der Straßenwut) und erkranken nach 12—21 Tagen. Durch fortgesetzte Kaninchenpassage mittelst subduraler Impfung wird die Inkubationszeit immer kürzer und sinkt auf 7 Tage (Virus fixe). Das Tollwutvaccin wird aus dem Rückenmark von Kaninchen gewonnen, welche der Impfung mit Virus fixe erlegen sind. Das die ausgesprochenen Wutsymptome zeigende oder in Agone befindliche Kaninchen wird getötet und das Rückenmark aus der Wirbelsäule herausgenommen. Dann wird das Rückenmark in einem Gefäß, dessen Boden mit Stückchen von Ätzkali bedeckt ist, getrocknet. Durch die Trocknung wird die Virulenz des Markes progressiv verringert; wahrscheinlich handelt es sich aber dabei weniger um eine Abschwächung der Virulenz, wie um eine Verminderung der Menge des Wuterregers. Das 1—4 Tage lang bei 22° getrocknete Mark bewahrt die Fähigkeit, die Wut in 7 Tagen zum Ausbruch zu bringen; ein 5 Tage lang getrocknetes Mark läßt deutlich eine Verspätung der Symptome erkennen; bei dem 12—14 Tage getrockneten Mark ist das Virus völlig unschädlich geworden. Damit stets eine ununterbrochene Reihe von Material getrockneten Marks zur Verfügung steht, ist es unerläßlich, täglich wenigstens einem an Wut verendeten Kaninchen das Rückenmark zu exstirpieren und dieses dem Trocknungsprozeß

auszusetzen; ferner muß man eine entsprechende Zahl von Kaninchen ebenfalls täglich mit Wutgift in der Weise infizieren, daß ein Tröpfchen einer Emulsion der Medulla oblongata eines an Wut verendeten Kaninchens mittelst einer mit gebogener Kanüle versehenen Spritze unter die Dura mater des zu diesem Behufe trepanierten Tieres gebracht wird.

Wenn man Hunden täglich 1—2 g Emulsion des getrockneten Rückenmarks, und zwar von dem 14 Tage lang getrockneten beginnend und bis zum eintägigen oder bis zum frischen Rückenmark fortschreitend, injiziert, so werden die Tiere hierdurch gegen eine nachträgliche Infektion geschützt, selbst nach der Infektion von Hunden durch den Biß wütender Tiere kann dieses Verfahren noch den Ausbruch der Hundswut hintanhalten.

Die Behandlung beim Menschen geschieht in der Weise, daß zunächst eine Aufschwemmung von einem 14 Tage lang getrockneten Rückenmarkstück injiziert wird und allmählich zu immer virulenteren bis zu dem vollvirulenten zweitägigen übergegangen wird. Zur Emulsion wird ein etwa 1 cm langes Stück Mark mit 5 ccm Bouillon verrieben und davon 1—3 ccm subkutan in der Bauchgegend injiziert. Die Behandlung dauert etwa 20 Tage, da 5—2-tägiges Mark zur Erzielung einer hohen Immunität mehrfach gegeben wird. In den ersten 5 Tagen wird täglich zweimal geimpft, in den 10 letzten Tagen, in denen allmählich virulenteres Mark benutzt wird, macht man täglich nur eine Injektion. Die Impfungen werden unter streng aseptischen Kautelen mit der Pravazschen Spritze ausgeführt. Die Behandlung muß möglichst frühzeitig beginnen, da der durch die Impfung erzielte Impfschutz auf dem Zustandekommen einer aktiven Immunität beruht, die vom Beginne der Behandlung gerechnet wohl erst nach 3—4 Wochen eintritt. Die Schutzimpfung kann also nur wirksam sein, wenn das Gehirn mit Antikörpern gesättigt ist, bevor das Virus dorthin gelangen konnte.

Högyes benutzt zur Impfung frisches Virus fixe, aber in starker Verdünnung; eine Verdünnung von 1 : 10000 tötet Kaninchen nicht mehr, 1 : 5000 nicht sicher, solche von 1 : 200 sind ebenso wirksam wie das konzentrierte Virus. Bei der Behandlung geht man von den stark verdünnten Emulsionen jeden Tag zu konzentrierteren über.

Nachdem der Modus der Impfung genau ausprobiert ist, sind die Resultate sehr günstige, und Schädigungen durch das Verfahren scheinen nicht mehr vorzukommen. Die Mortalität im Institut Pasteur zu Paris betrug im Jahre 1886 0,94%, im Jahre 1900 0,28%, während sie bei Nichtgeimpften in Deutschland 6,9—10% beträgt. In Deutschland wurde im Jahre 1898 im Institut für Infektionskrankheiten zu Berlin nach dem Vorbilde des Pasteurschen Institutes eine Tollwutstation errichtet. Es zeigte sich, daß die Lyssa in Deutschland durchaus nicht so selten ist, als man bisher anzunehmen pflegte. Im Jahre 1899 wurde durch die experimentelle Methode Tollwut bei 206 aus verschiedenen Gegenden (namentlich Schlesien, Westpreußen und Posen) stammenden Hunden festgestellt. Auf der Berliner Station wurden behandelt von 1898—1902 1416 Personen. Die Tollwut des verletzenden Tieres war in 1225 Fällen = 86,5% festgestellt worden. Von den 1416 Geimpften sind 12 gestorben, 3 erkrankten bereits, ehe die Impfung durchgeführt werden konnte, 3 ehe sie ihre volle Wirksamkeit entfaltet hatte. Wenn man diese Fälle in Abzug bringt, so betrug die Mortalität für die Behandelten 0,42%.

3. Schutzimpfung mit abgetöteten Kulturen.

Diese Methode geht von dem Prinzip aus, daß die immunisierenden Substanzen gewisser Bakterien im Bakterienkörper, im Zellleib, enthalten sind, wie dies für Typhus-, Cholera- und Pestbakterien nachgewiesen ist. Bei dieser Immunisierungsmethode wird nur Bakterienimmunität, also Immunität gegen die lebenden spezifischen Erreger, dagegen nicht zugleich spezifische Giftfestigkeit erzielt, weil die Endotoxine keine Antikörper, keine Antiendotoxine bilden. Durch die Einverleibung kleiner Mengen der abgetöteten Bakterien tritt eine Reaktion, der Ausdruck einer erhöhten Zelltätigkeit ein, und unter diesem Einfluß produziert der Organismus, wie wir früher gesehen haben, große Mengen von Schutzstoffen, Bakteriolysinen und Agglutininen. Diese Schutzimpfung wird bis jetzt namentlich bei Cholera, Typhus und Pest ausgeführt, sie geht von der Beobachtung aus, daß bei diesen Krankheiten durch einmaliges Überstehen ein Schutz gegen spätere Infektionen eintritt.

a) Cholera.

Trotz der Mißerfolge, welche Ferran in Spanien bei Ausführungen von Impfungen gegen die Cholera gehabt hatte, war Haffkine auf Grund von Tierversuchen zu der Überzeugung gelangt, daß die erfolgreiche Bekämpfung der Cholera in ihrem endemischen Gebiet in Indien durch eine aktive Immunisierungsmethode nach einem dem Ferranschen ähnlichen Prinzipe möglich sei. Haffkine führte die Impfung in Indien im großen ein, und es wurden im Laufe der Jahre von ihm sowie von verschiedenen Medizinalbeamten über 40000 Menschen geimpft. R. Pfeiffer und Kolle haben durch exakte Versuche an Menschen und Tieren die nötigen wissenschaftlichen Unterlagen für diese Impfungen gewonnen.

Die Präventivimpfung erfolgt in der Weise, daß eine Aufschwemmung lebender Choleravibrionen, die auf Agar gezüchtet werden, injiziert wird, und zwar in 2 Sitzungen, zuerst das schwächere I. Vaccin und 5 Tage später das II. Vaccin. In der ersten Sitzung wird $^1/_{12}$ Agarkultur von Choleravibrionen, die durch Züchtung bei 39° abgeschwächt und so von Agarröhrchen zu Agarröhrchen übertragen werden, oder $^1/_{12}$ Kultur abgetöteter Vibrionen eingespritzt; in der 2. Sitzung wird $^1/_{12}$ einer Vibrionenkultur injiziert, welche durch eine Anzahl von Tierpassagen eine erhöhte Virulenz erhalten hat (Virus fixe). Als Hauptfolgeerscheinung der Impfung wurde eine Steigerung der Körperwärme um 1—2° C. einige Stunden nach der Injektion beobachtet, die im Laufe der dann folgenden 24 Stunden wieder zur Norm zurückkehrte. Die Störungen des Allgemeinbefindens waren nur geringe. Nie ließ sich irgend welche dauernde Schädigung der Inokulierten nachweisen.

Kolle zeigte, daß eine einmalige Injektion lebender Choleravibrionen vollkommen genügt, und ferner, daß die Verwendung lebender Kulturen nicht mehr leistet wie die von abgetöteten, und zwar deshalb, weil beim Menschen die subkutan einverleibten Choleravibrionen keine Vermehrung erfahren, sondern rasch im Unterhautzellgewebe abgetötet werden. In beiden Fällen treten bakteriolytische Substanzen in beträchtlicher Menge auf. Während vor der Impfung 0,5 ccm Blutserum nicht die Spur einer bakteriolytischen Wirkung im Meerschweinchenperitoneum zeigte, hatte das 10 Tage nach der Impfung entnommene Blutserum noch in Mengen von 0,003 ccm deutliche spezifische Wirkung. Da die Herstellung des lebenden Vaccins schwierig und nicht ungefährlich ist, so ist die

Impfung mit abgetöteten Cholerakulturen vorzuziehen. Die Dosis der Bakterienmenge ist dieselbe, ob man lebende oder abgetötete Choleravibrionen verwendet. Die Virulenz der zur Impfstoffbereitung verwendeten Kulturen ist nach R. Pfeiffer von Bedeutung, starkvirulente Kulturen geben wirksameren Impfstoff als schwachvirulente. Die Technik der Herstellung des Impfstoffs ist folgende: eine gutgewachsene Agarkultur faßt 20 mg Kultur; dieselbe wird mit 10 ccm physiol. Kochsalzlösung aufgeschwemmt und die Aufschwemmung durch einstündiges Erhitzen auf 58° sterilisiert. Durch Zusatz von 0,5% Phenol läßt sich dieser Impfstoff lange, ohne an Wirksamkeit zu verlieren, konservieren. Für die Impfung wird 1 ccm = 2 mg Kulturmasse subkutan injiziert. Einige Stunden nach der Injektion stellt sich als lokale Reaktion an der Einspritzungsstelle eine mäßige Infiltration mit Schmerzhaftigkeit bei Druck sowohl wie bei den geringsten Bewegungen ein, ferner zeigt sich Temperaturerhöhung (zuweilen bis 39° C.), Frost, Mattigkeitsgefühl und Appetitmangel. Nach 1—2 Tagen ist die lokale und allgemeine Reaktion wieder völlig verschwunden. Vom 5. Tage ab beginnt die eintretende Immunität sich durch die stärkere bakteriolytische Kraft des Serums zu dokumentieren: am 12. Tage ist sie auf dem Höhepunkte; manchmal ist sie nach Jahresfrist noch deutlich erhalten. Ein Impfschutz ist also, wie auch in der Praxis bei den Präventivimpfungen beobachtet wurde, vom 5. Tage nach der Injektion ab zu erwarten.

Die außerordentlich zahlreichen Beobachtungen Haffkines in Indien sprechen entschieden für die Wirksamkeit der Choleraimpfungen. Zwar war es bei den schwierigen äußeren Verhältnissen nicht möglich, eine Gesamtstatistik über die Morbidität und Mortalität der Geimpften im Vergleich zu den Nichtgeimpften zu erhalten, dagegen zeigen eine ganze Anzahl von beglaubigten Einzelbeobachtungen den Wert der Methode. Während der Choleraepidemie in Kalkutta (1894) wurden die Choleraerkrankungen und -Todesfälle in 36 Häusern mit zusammen 521 Einwohnern genau beobachtet. Von diesen waren 181 kürzere oder längere Zeit vor Ausbruch der Cholera geimpft, während die übrigen 340 nicht geimpft waren. Von den 181 Geimpften erkrankten und starben nur 4 (2,2%), darunter ein Kind, das 69 Tage vor der Erkrankung geimpft war. Von 340 Nichtgeimpften erkrankten 45 (13,4%) und starben 39 (11,6%). Von 18 Bewohnern eines Hauses kamen 4 Erkrankungen

mit 3 Todesfällen bei den 7 nicht geimpften Personen vor, die 11 geimpften blieben gesund. Bei der Choleraepidemie in „The Gya Jail" wurde, als bereits 6 Choleraerkrankungen vorgekommen waren, mit den Impfungen begonnen; anfangs kamen noch Erkrankungen und Todesfälle unter den Geimpften vor, aber im Laufe der folgenden Tage nahmen sie mehr und mehr ab, während die Erkrankungszahl bei den Nichtgeimpften erst noch anstieg, um später langsam zu fallen. Folgende Tabelle veranschaulicht dies:

	Zahl	Erkrankungen	Prozent	Todesfälle	Prozent
Die auf die 1. Impfung folgenden 5 Tage	210 Nichtgeimpfte	7	3,3	5	2,4
	212 Geimpfte	5	2,3	4	1,9
Die auf die 2. Impfung folgenden 5 Tage	197 Nichtgeimpfte	9	4,6	4	2,0
	206 Geimpfte	3	1,5	1	0,5
Die dann folgenden 4 Tage bis zum Schluß der Epidemie	192 Nichtgeimpfte	3	1,6	1	0,5
	201 Geimpfte	0	0	0	0
Gesamtstatistik	202 Nichtgeimpfte	20	9,9	10	4,9
	207 Geimpfte	8	3,9	5	2,4

Von Interesse ist folgende dem Werke von Marx („Diagnostik, Serumtherapie und Prophylaxe") entnommene Tabelle, da sie bei einem Truppenkörper aufgestellt wurde, bei dem Geimpfte und Ungeimpfte unter denselben Bedingungen lebten.

Truppenteil bezw. Garnison	Art der Schutzimpfung	Zeit zwischen Schutzimpfung und Ausbruch der Cholera	Ungeimpft			Geimpft		
			Mannschaftszahl	Cholera		Mannschaftszahl	Cholera	
				Fälle	Tod		Fälle	Tod
II. Bataillon Manchester Regiment, Dinapore	1. Vaccin	2—6 Tage	729	6 (0,82%)	3 (0,41%)	193	0	0
Garnison Cawnpore	1. Vaccin, 2. Vaccin } kleine Dosen	3 Monate	797	19 (2,38%)	13 (1,63%)	75	0	0
East Lancashire Regiment, Lucknow	1. Vaccin, 2. Vaccin } kleine Dosen	14—15 Monate	640	120 (18,75%)	79 (12,37%)	133	18 (13,53%)	13 (9,77%)

Der Impfschutz hält nur begrenzte Zeit an und ist nach 15 Monaten nahezu wieder erloschen; die nach der Immunisierung im Blut des Geimpften auftretenden Bakteriolysine und Agglutinine sind nach dieser Zeit auch stets ganz oder teilweise verschwunden.

Über Schutzimpfungen im grossen mit dem Kolleschen Impfstoff liegt bis jetzt nur eine Statistik vor; die Impfungen wurden von Murata bei der im Jahre 1902 herrschenden Choleraepidemie im japanischen Regierungsbezirk Hiogo ausgeführt. Die Resultate sind aus folgender Tabelle ersichtlich (nach Hetsch, Choleraimmunität, Handbuch von Kolle-Wassermann, Band 4):

Städte und Kreise	Ungeimpfte			Geimpfte		
	Zahl	Erkrankungsfälle	Todesfälle	Zahl	Erkrankungsfälle	Todesfälle
Stadt Koobe	244081	753	559	14959	20	6
„ Himeyi	28695	15	15	2596	0	0
Kreis Kawabe	66205	88	61	8142	7	5
„ Muko	80775	62	48	2440	0	0
„ Akaski	60126	52	45	9800	8	2
„ Kako	54895	10	5	2780	1	0
„ Innami	49952	8	6	657	0	0
„ Shikama	90588	48	35	3100	2	2
„ Ibo	86033	1	1	9590	3	1
„ Higami	74472	1	1	3173	0	0
„ Tsuna	99463	49	41	19578	11	4
Summa	825287	1152 = 0,13%	863 = 0,10%	77907	47 = 0,06%	20 = 0,02%

Bei den von Murata ausgeführten Impfungen wurde von einer, 1 Öse = 2 mg abgetöteter Agarkulturmasse pro Kubikcentimeter enthaltenden Aufschwemmung 1 ccm injiziert, später 2 ccm, bei Anwendung der größeren Dosis kamen unter den Geimpften keine Erkrankungen mehr vor; ferner verliefen bei den Geimpften die trotzdem eintretenden Erkrankungen viel leichter als bei den Nichtgeimpften (Mortalität 42,5% gegen 75%). Eine Reihe von Beobachtungen spricht für die Wirkung der Impfung, doch hängt, wie Hetsch mit Recht hervorhebt, allen derartigen statistischen Mitteilungen der Mangel an, daß im allgemeinen keine sicheren Angaben darüber geboten werden, ob die Impfungen gleichmäßig unter allen Ständen durchgeführt wurden, und ob die Geimpften der Infektion in demselben Maße ausgesetzt waren wie die Nichtgeimpften.

Zweifellos hat also die Choleraschutzimpfung einen gewissen Erfolg. Für Europa und für Deutschland kommt aber eine Massenimpfung nicht in Betracht, da wir anderweitige wirksame prophylaktische Maßnahmen besitzen, die in Indien nicht durchführbar sind (Diagnose der ersten Fälle, Absperrung der Erkrankten, fortlaufende Beobachtung der Verdächtigen, verbunden mit rationellen Desinfektionsmaßregeln). Dagegen eignet sich das Impfverfahren zum Schutz von Ärzten, Krankenwärtern, Personen, welche mit der Reinigung und Desinfektion infizierter Lokalitäten zu tun haben, überhaupt aller gefährdeten Personen, ferner eventuell im Kriege. Für diese Fälle eignet sich besonders der Kollesche Impfstoff, da er leicht herzustellen, mit 0,5% Phenol versetzt lange haltbar ist, und weil nur eine einmalige Schutzimpfung notwendig ist.

Bei Tieren läßt sich durch Behandlung mit allmählich gesteigerten Mengen abgetöteter Cholerakulturen ein hochwirksames Serum gewinnen, welches für die Differentialdiagnose der Choleravibrionen von den verschiedenen verwandten Vibrionen benutzt wird. Besonders eignen sich hierzu Meerschweinchen, Ziegen und Kaninchen. Bei Ziegen bekommt man auf diese Weise durch längere Vorbehandlung ein Serum, das noch in Mengen von 0,0002 ccm und weniger Choleravibrionen im Tierkörper auflöst und Agglutination noch in der Verdünnung von 1 : 2000 bewirkt. Bei Kaninchen erhält man durch eine einmalige Injektion von 3 durch einstündiges Erhitzen bei 65° abgetöteten Kulturen bereits nach 5 Tagen ein wirksames Serum.

b) Typhus.

Das von R. Pfeiffer und Kolle angegebene Immunisierungsverfahren gegen Typhus besteht darin, daß eine gut gewachsene 24stündige Typhuskultur, die 10 Normalösen = 20 mg enthält, in 4,5 ccm einer 0,85%igen Kochsalzlösung aufgeschwemmt und durch einstündiges Erwärmen auf 60° abgetötet wird; dabei gehen die im Bakterienkörper enthaltenen immunisierenden Substanzen nicht zu Grunde. Vor der Verwendung muß der Impfstoff daraufhin untersucht werden, daß er sicher steril ist. Hierauf wird 0,3% Phenol zugesetzt, wodurch der Impfstoff lange Zeit haltbar ist. Zur ersten Impfung bedarf es 2 mg abgetöteter Kultur; diese Dosis wird subkutan, am besten unter die Rückenhaut injiziert. Für einen länger dauernden Impfschutz muß die Impfung mit der doppelten (4 mg) bezw. dreifachen Menge (6 mg) wiederholt werden. Nach der Injek-

tion tritt ähnlich wie bei Cholera eine schnell vorübergehende Temperatursteigerung bis auf 38,5° C., Kopfschmerzen, Schwindelgefühl und Abgeschlagenheit ein; die Injektionsstelle ist mehrere Tage auf Druck empfindlich, ebenso die regionären Lymphdrüsen. Übrigens ist die Reaktion individuell verschieden und bei manchen Personen ganz gering, was für die Dauer und die Höhe des erreichten Schutzes sicher nicht gleichgültig ist. Nach 2—3 Tagen sind alle Erscheinungen völlig zurückgegangen. 10 Tage nach der Impfung hat das Blut deutliche bakteriolytische und agglutinierende Eigenschaften, so wirkt z. B. das Serum eines Menschen, welches vor der Impfung nur in Mengen von 0,3—0,5 ccm bakteriolytische und bei 1 : 10 agglutinierende Wirkung hatte, 10 Tage nach der Impfung bereits in Dosen von 0,0075—0,01 ccm lytisch und bei 1 : 500 bis 1 : 1000 agglutinierend.

Von R. Pfeiffer und Kolle wurde diese Impfung für den Kriegsfall, sowie zur Immunisierung von besonders gefährdeten Personen (Krankenwärtern u. s. w.) empfohlen.

Nach Kolle tritt in den ersten Tagen nach jeder Injektion eine Abnahme der baktericiden Kraft des Blutes der Geimpften ein. Diese negative Phase geht rasch vorüber, ungefähr in 8—10 Tagen, legt es aber immerhin nahe, die Impfung zu einer Zeit vorzunehmen, wo die zu Impfenden der Infektion nicht ausgesetzt sind; es ist nicht ausgeschlossen, daß während der negativen Phase die geimpften Personen besonders empfänglich sind. Dasselbe gilt auch für die Immunisierungen mit abgetöteten Kulturen gegen Cholera und Pest.

Von verschiedenen Seiten wurden Modifikationen der Herstellung des Impfstoffes angegeben. Bassenge und Rimpau verwandten, um stärkere Reaktionen zu vermeiden, statt der einmaligen Injektion einer großen Dosis öfter wiederholte Injektionen kleinerer Dosen ($^1/_{20}$—$^1/_5$ Öse) des Pfeiffer-Kolleschen Impfstoffes in 10—12 tägigen Intervallen. Die allgemeine Reaktion bei den Geimpften war sehr gering, die örtliche dagegen zum Teil recht erheblich und unangenehm. Die Bildung von Schutzstoffen im Blut der Geimpften war beträchtlich, doch scheint sie geringer zu sein als bei der Verwendung des Pfeiffer-Kolleschen Impfstoffes.

Neisser-Shiga wollten Einspritzungen von Typhusbazillen vermeiden und benutzten deshalb ein durch Autolyse und Filtration aus abgetöteten Typhuskulturen gewonnenes keimfreies Filtrat. In den Filtraten von Bouillonkulturen sind schon nach verhältnismäßig kurzer Wachstumszeit, nach 2—3 Tagen, nicht unerhebliche Mengen löslicher Leibessubstanz der Bakterien enthalten; diese

löslichen Stoffe werden durch Zugrundegehen der Bakterien frei, sie sind leichter der Resorption und der Bindung an die Körperzellen zugänglich; Neisser und Shiga nehmen in ihnen „freie Rezeptoren" an. Shiga will mit diesem Impfstoff erhebliche Schutzstoffbildung erzeugt haben, die Reaktion soll ganz gering sein. Zur Herstellung des Impfstoffes wird eine eintägige Agarkultur in 10 ccm steriler physiol. Kochsalzlösung aufgeschwemmt, eine Stunde lang bei 60° erhitzt, 2 Tage bei 37° gehalten, durch ein Bakterienfilter filtriert und mit 0,5 % Phenol versetzt.

Wassermann benutzt zur Immunisierung keimfreie Filtrate nach Neisser-Shiga, die im Vakuumapparat bei 35° zum Rückstand, einem gelblichweißen Pulver, eingedickt werden. Dadurch wird die Miteinverleibung derjenigen Stoffe der Bakterienkörper vermieden, die entzündungserregend auf das Gewebe wirken und wohl die Hauptrolle bei der lokalen Infiltration nach Injektion von abgetöteten Kulturen spielen. Das so gewonnene Pulver wird, gelöst in Kochsalzlösung, subkutan verwendet. Wie Wassermann zeigte, kommt es beim Typhus zur Erzeugung hoher Immunitätsgrade nicht darauf an, möglichst virulente Typhusstämme zu verwenden, sondern solche, die ein besonders großes Bindungsvermögen besitzen. Das Bindungsvermögen eines Stammes äußert sich darin, daß er aus einem Typhusimmunserum große Mengen von Immunsubstanzen zu binden und zu entfernen vermag. Diese bindende Kraft eines Stammes ist nicht proportional der Virulenz, dagegen stimmt sie überein mit der immunitätsauslösenden Reaktion eines Stammes. An Stelle der bisherigen Virulenzprüfung müßte demnach die Prüfung auf Amboceptorenbindung treten. Da aber verschiedene Stämme sich hierin verschieden verhalten, so empfiehlt Wassermann, zur aktiven Immunisierung nicht einen, sondern Gemische von verschiedenen Typhusstämmen von guter, receptorenbindender Kraft zu verwenden.

Unabhängig von R. Pfeiffer und Kolle machte Wright Versuche zur Herstellung eines Typhusimpfstoffes. Hierbei werden die Typhusbazillen in großen, Nährbouillon enthaltenden Flaschen 2—3 Wochen bei 37° gezüchtet; neuerdings benutzt Wright 48stündige Kulturen. Der Inhalt von mehreren Flaschen wird dann in großen Gefäßen gesammelt und 30 Minuten lang bei 60° erhitzt. Hierauf wird 0,5 % Karbol oder Lysol zugesetzt. Vor der Verwendung beim Menschen wird der Impfstoff an Meerschweinchen auf seine Giftwirkung geprüft; man bestimmt die tödliche Dosis für Meerschweinchen von 250—300 g und spritzt dem Menschen eine Menge ein, welche für 100 g Meerschweinchen tödlich ist. Häufig beträgt diese Dosis 0,5 ccm; zuweilen muß man jedoch 1—1,5 ccm injizieren. Die allgemeine und lokale Reaktion ist dieselbe wie bei der andern Methode.

Wright wollte ursprünglich den Wert dieser aktiven Impfung nach dem Auftreten der baktericiden Schutzstoffe bemessen. Hierbei

zeigte sich aber, daß die Agglutinationsfähigkeit des Serums der Geimpften keinen Maßstab abgibt, daß vielmehr dieselbe eine recht veränderliche Größe darstellt, welche sogar in Fällen deutlicher Immunität völlig fehlt; ferner war auch die baktericide Kraft des Serums bei den geimpften Personen verschieden stark. Nach Einführung großer Mengen der abgetöteten Kultur sank oft die natürliche baktericide Kraft des Serums, und es stellten sich entweder gar nicht oder erst nach 3 Wochen Schutzstoffe ein. Dagegen traten nach mittelgroßen Dosen nach einigen Tagen bakteriolytische Stoffe oft in beträchtlicher Menge auf; durch eine zweite Injektion nach 8—14 Tagen konnte der Schutzwert höher getrieben und die Immunität verlängert werden.

Zur Zeit sind wir für die Beurteilung des Erfolges der Typhusimpfung daher noch auf die Statistik angewiesen, doch sind die betreffenden Angaben natürlich auch hier nicht ganz zuverlässig. Die Impfungen wurden zuerst in Indien seit 1898 bei den englischen Truppen durchgeführt. Wright gibt in einer zusammenfassenden Arbeit (A short Treatise on Antityphoid Inoculation, Westminster 1904) eine Übersicht über die Erfolge der Impfung, aus der folgende Zahlen entnommen seien (s. Tab. S. 101).

Wright faßt auf Grund der statistischen Übersichten die Ergebnisse der Typhusschutzimpfungen dahin zusammen, daß prozentualiter berechnet unter sonst gleichen äußeren Bedingungen die Zahl der Typhuserkrankungen unter den Geimpften auf die Hälfte herabgesetzt und daß die Sterblichkeit bei den trotz der Impfung Erkrankten um mehr als die Hälfte vermindert ist. Nach einer zusammenfassenden Statistik erkrankten von 18892 Geimpften 302 an Typhus und starben 40 = 13,2 %, von 150920 Nichtgeimpften wurden 4190 krank und starben 957 = 22,8 %. Wenn die Statistik, wie jede derartige Berechnung, auch nicht einwandfrei ist, da eine Reihe von äußeren Bedingungen, unter denen Geimpfte und Ungeimpfte lebten, und andere Faktoren, namentlich die Zeitdauer der Impfung, dabei nicht berücksichtigt sind, so ist doch ein großer Einfluß der Impfungen unverkennbar. Von einigen Seiten wurde der Impfung keine wesentliche Schutzwirkung zugemessen. Dagegen wird von allen Seiten übereinstimmend anerkannt, daß die Impfung mit abgetöteten Kulturen ungefährlich ist.

	Nichtgeimpft			Geimpft		
	Mannschaften	Fälle	Tod	Mannschaften	Fälle	Tod
Indische Armee 1899	25851	657 (2,54%)	146 (0,56%)	4502	44 (0,98%)	9 (0,2%)
15. Husaren-Regt. Indien 1899—1900	179	11 (6,14%)	6 (3,35%)	360	2 (0,55%)	1 (0,27%)
Garnison von Ladysmith 1899—1900	10529	1489 (14,14%)	329 (3,12%)	1705	35 (2,05%)	8 (0,47%)
Britische Armee in Ägypten und Cypern	2669	68 (2,55%)	10 (0,37%)	720	1 (0,14%)	1 (0,14%)
Indische Armee 1900	54554	731 (1,69%)	224 (0,58%)	5999	52 (0,87%)	8 (0,13%)
Typhuskranke im Spital Ladysmith	—	265	5 (1,88%)	—	30	2 (6,66%)
Indische Armee 1901	55955	744 (1,33%)	199 (0,36%)	4883	32 (0,66%)	3 (0,06%)
Armee am Modder-River	10981	257 (2,3%)	—	2585	26 (1,0%)	—
Militärspital Natal	—	1017	58 (5,70%)	—	187	3 (2,18%)
Spital zu Bloemfontain	—	178	24 (14%)	—	53	3 (5,6%)

Die Dauer des Impfschutzes wurde von Wright auf 3 Jahre berechnet, doch kann sie von erheblich kürzerer Dauer sein. So erkrankte nach Marx ein Laboratoriumsdiener, den Marx selbst immunisiert hatte, und dessen Serum 12 Tage nach der Impfung einen baktericiden Titer 0,025 hatte, 3 Monate später an Typhus, und zwar infolge von Infektion mit derselben Kultur, die zur Immunisierung gedient hatte. Auch Crombie (citiert nach Hetsch) beobachtete eine Erkrankung an Typhus 6 Monate nach der Schutzimpfung. Ein Militärarzt erkrankte, trotzdem sein Blut $^1/_2$ Jahr nach der Schutzimpfung noch Agglutinine enthielt, 14 Tage, nachdem dies festgestellt war, an Typhus.

Auch bei den deutschen nach Südwestafrika gehenden Truppen

wurde seit Januar 1905 die Impfung durchgeführt und zwar mit Recht fakultativ, da immerhin der Eingriff gewisse Krankheitssymptome mit sich bringt und der Schutz kein absoluter ist. Es wurden zunächst Versuche im Kochschen Institut mit den verschiedenen, bereits erwähnten Impfstoffen gemacht, dem Impfstoff nach Kolle, nach Bassenge-Rimpau, nach Neisser-Shiga, nach Wassermann und nach Wright. Bei allen Verfahren waren die örtlichen Reaktionen ziemlich dieselben, bei dem Impfstoff Neisser-Shiga hatte die Reaktion einen besonders stürmischen Verlauf. Die allgemeine Reaktion war bei dem Bassengeschen und Wassermannschen Impfstoff ganz minimal, bei den drei übrigen Impfstoffen sehr deutlich und teilweise stürmisch. In Bezug auf die Produktion von bakteriolytischen Substanzen ergab der Kollesche Impfstoff die besten Resultate; die Benutzung kleiner Dosen des Impfstoffes (weniger als eine Öse) ist nicht zweckmäßig, die zur Erreichung einer längeren Immunität notwendigen Reaktionen sind dabei zu gering. Dieser Impfstoff wurde auch hauptsächlich zu Massenimpfungen verwendet und zwar in 3 Dosen: 1. Impfung eine Öse = 2 mg abgetöteter Kultur, 2. Impfung 2 Ösen = 4 mg, 3. Impfung 3 Ösen = 6 mg Kultur. Oft wird man sich allerdings mit zwei Impfungen mit 8—10tägigem Zwischenraum begnügen müssen. Bei der Mehrzahl trat in 2—5 Stunden die allgemeine Reaktion mit Fieber bis 39°, Übelkeit usw. auf; nach 12 bis 16 Stunden waren auch diese Erscheinungen wieder verschwunden; die lokale Reaktion ging nach 48 Stunden völlig zurück. Trotz erhöhter Dosis sind die zweiten und dritten Reaktionen lokal und allgemein geringer. Als Impfstellen eignen sich am besten die Gegenden mitten zwischen Schlüsselbein und Brustwarze. Über die Erfolge der Impfungen läßt sich natürlich erst später ein Urteil abgeben; da aber genaue Statistiken mit Zählkarten geführt werden, wird ein klares Bild über das Ergebnis dieser Impfungen erhalten werden, welches für die Verwertung der Methode in späteren Kriegen, auch in europäischen, entscheidend sein wird.

Bei Tieren kann man ein hochwertiges Immunserum durch wiederholte Einspritzung abgetöteter Kulturen gewinnen; meist werden hierzu Ziegen oder Kaninchen benutzt. Bei Kaninchen erhält man durch mehrmalige Injektionen von bei 65° abgetöteten Typhusagarkulturen ein Serum, welches in Mengen von 0,01 ccm und darunter Typhusbakterien auflöst und im Reagenzglase bei Verdünnungen von 1 : 250 agglutiniert. Die Schutzwerte des Immunserums bei der

Typhusimmunisierung sind also wesentlich geringer als bei der Choleraimmunisierung. Auch bei Ziegen gelingt es erst durch monatelange Behandlung, ein Serum zu erhalten, welches in stärkeren Verdünnungen (0,002 ccm) Typhusbazillen auflöst.

c) Pest.

Die Versuche einer Immunisierung gegen Pest stützen sich auf die Beobachtung, daß das Überstehen dieser Krankheit gegen eine zweite Erkrankung schützt oder daß wenigstens diese dann leichter verläuft. Die Geschichte der Pest gibt hierfür eine Reihe von Beispielen; in den Pestspitälern wurden vorzugsweise als Wärter Leute angestellt, die schon einmal an Pest erkrankt gewesen waren, und diese blieben dann gesund. Bei der Epidemie von Morea im Jahre 1827/28 wurden zur Pflege der Pestkranken Türken und Christen genommen, welche früher in Konstantinopel und Smyrna an Pest erkrankt gewesen waren und als Zeichen hierfür Narben von den Bubonen und Karbunkeln aufwiesen. Diese Leute, „Mortis" genannt, blieben, trotzdem sie bei der Pflege nicht die geringsten Vorsichtsmaßregeln anwandten, fast ausnahmslos gesund; einige bekamen Schmerzen in den alten Narben ohne irgend welche sonstige Krankheitserscheinungen.

Auch Versuche einer Schutzimpfung wurden schon frühzeitig gemacht. Der ungarische Arzt Weszpremi (1755) und der russische Arzt Samoilowitz (1781) machten den Vorschlag, ähnlich wie bei der Blattern-Inokulation (Variolation) das Pestgift künstlich einzuimpfen und so eine Infektion leichteren Grades herbeizuführen. Samoilowitz hatte sich im Spital mit Pesteiter infiziert, erkrankte leicht und erlangte so Immunität. Er empfahl die Inokulation mit dem Eiter einer Pestbeule und zwar in der Weise, daß man einen damit getränkten Charpiebausch, ohne eine Incision zu machen, am Arme durch einen Verband befestigt. Der Eiter enthält nach seiner Meinung kein reines, sondern „halbgetilgtes oder fast gänzlich ausgeartetes" Gift, wodurch nur eine Infektion geringen Grades entsteht, die aber doch Immunisierung hervorbringt. Die von Valli, Sola, Cerutti u. a. ausgeführten Impfungen verliefen aber zum Teil unglücklich; so erkrankten und starben von sechs von Cerutti geimpften Personen fünf an der Pest. Diese Impfmethode wurde daher bald verlassen.

Die Impfung mit abgetöteten Pestkulturen wurde von Haff-

kine in Indien im großen Maßstab durchgeführt. Der Impfstoff wird in der Weise hergestellt, daß einen Monat alte Bouillonkulturen bei 65° eine Stunde lang erhitzt werden. Dadurch werden die Pestbazillen sicher getötet und dabei die immunisierenden Substanzen möglichst wenig geschädigt. Vor der Verwendung wird die Flüssigkeit auf Sterilität durch Kulturversuch geprüft und zur längeren Haltbarkeit 0,5% Phenol zugesetzt. Die Impfung wird in der Praxis meist am Oberarm oder am Bauch gemacht. Erwachsene erhalten $2\frac{1}{2}$—3 ccm, größere Kinder 1 ccm und kleinere $\frac{1}{2}$ ccm, doch wurden diese Dosen später auf weit größere Mengen erhöht. Die darauf folgenden Reaktionen, welche in Anschwellung und Schmerzhaftigkeit der Injektionsstelle mit Fieber bestehen, sind sehr wechselnd, sie fehlen manchmal gänzlich und können mitunter recht stark sein, gehen aber in der Regel nach 1—2 Tagen spurlos vorüber. Eine dauernd schädliche Wirkung ist niemals beobachtet worden. Wenn es möglich ist, wird die Injektion nach 8—10 Tagen wiederholt, deren Dosis sich nach der Reaktion des Impflings bei der ersten Impfung richtet. Gewöhnlich bleibt es aber bei einer einzigen Impfung, weil die Geimpften sich später nicht wieder vorstellen.

In der Praxis ist die Haffkinesche Schutzimpfung bei der indischen Pestepidemie im großen durchgeführt worden; von Anfang des Jahres 1897 bis Mai 1901 wurden von dem Haffkineschen Institut 2380288 Dosen abgegeben. Die Resultate sind günstig, doch sind auch hier die statistischen Angaben nicht durchweg einwandsfrei. Im Gefängnis zu Byculla (Bombay) kamen vom 23.—29. Januar 1897 9 Fälle von Pest vor, von denen 5 tödlich endeten; am 30. Januar morgens kamen 6 neue Fälle, davon 3 tödliche, vor. Am Abend desselben Tages machte H. bei 154 Gefangenen, die sich freiwillig dazu meldeten, Impfungen von je 3 ccm. Sie verblieben zwischen den Nichtgeimpften und lebten unter denselben äußeren Bedingungen wie diese. Am 31. kamen 2 tödlich verlaufende Fälle bei den 177 Nichtgeimpften vor und ein in Genesung übergehender bei den Geimpften. Vom 1.—6. Februar erkrankten unter den Nichtgeimpften 12 (davon 6 mit Ausgang in Tod), unter den Geimpften nur 1 (7 Tage nach der Impfung), und dieser genas. In der Stadt Damaon wurde die Impfung an 2297 Personen ausgeführt. Zwischen dem 26. März und 31. Mai

1897 wurden unter 6033 Ungeimpften 1482 Todesfälle beobachtet = 24,6 %, unter den 2297 Geimpften nur 36 = 1,6 %. Es ist also eine gewisse Schutzwirkung bei den Geimpften nach dieser Statistik vorhanden. Deutlicher wird dieser Unterschied durch eine Beobachtung des Verlaufs der Pest in 62 infizierten Familien, von denen eine jede sowohl geimpfte wie nicht geimpfte Mitglieder besaß.

	In jenen 62 Familien lebten	Davon erkrankten an Pest	Davon starben an Pest	Von je 100 Lebenden erkrankten an Pest	Von je 100 Lebenden starben an Pest	Sterblichkeitsprozent der an der Pest Erkrankten
Geimpfte . .	250	50	20	20	8,0	40
Nichtgeimpfte .	125	54	37	43,5	29,8	68,5

Einige genauer geführte Statistiken über die Impfungen stellte Bitter in folgender Tabelle zusammen:

Ort	Ungeimpfte		Geimpfte	
	Erkrankungen	Todesfälle	Erkrankungen	Todesfälle
Undhera . . .	42,0	40,0	11,1	4,2
Lanowlie . . .	20,0	14,6	4,3	2,15
Kirhee	16,6	11,4	4,7	2,4

Eine Massenimpfung wurde im Jahre 1898 in Hubli ausgeführt; am 11. Mai wurde damit begonnen und bis 27. September waren von den etwa 48000 Einwohnern 38712 geimpft, Ende September waren nur noch 603 Einwohner nicht geimpft. Vom 11. Mai bis Ende September kamen 2761 Todesfälle an Pest vor, davon 2482 bei den Nichtgeimpften und 349 bei den Geimpften. Trotzdem die Zahl der Ungeimpften vom August ab nur noch gering war, betrug die absolute Zahl der Todesfälle unter diesen doch 7—8mal mehr als bei den Geimpften. Der Verlauf in den einzelnen Wochen ist aus der Tabelle S. 106 ersichtlich.

Von den (durchschnittlich berechneten) 24631 Geimpften starben 338 (1,3 %), von den 17786 Nichtgeimpften 2348 (13,2 %). Mit jeder Woche nahm die Zahl der Nichtgeimpften ab und doch

ist die absolute Zahl der Todesfälle beträchtlich höher als bei den Geimpften.

In den Spitälern wurde bei den trotz der Impfung Erkrankten eine geringere Mortalität beobachtet, der ganze Krankheitsverlauf war leichter als bei den Nichtgeimpften. Nach einer Zusammenstellung von Bitter betrug die Sterblichkeit der Geimpften im Mittel 45,1 %, die der Ungeimpften 72,5 %, doch darf man nach

	Zahl der Bevölkerung nach dem wöchentlichen Census	Zahl der Nichtgeimpften	Zahl der Geimpften	Pesttodesfälle unter den Nichtgeimpften	Pesttodesfälle unter den Geimpften
17. Mai bis 14. Juni 1898	Zwischen 50000 u. 47427	44578	2854	47	1
15. Juni „ 21. „ „	47082	41494	5588	22	3
22. „ „ 28. „ „	47485	39042	8443	29	1
29. „ „ 5. Juli „	46537	36020	10517	55	6
6. Juli „ 12. „ „	46518	33255	13263	34	6
13. „ „ 19. „ „	45240	29716	15524	82	7
20. „ „ 26. „ „	43809	24112	19697	100	15
27. „ „ 2. August „	43707	21031	22676	140	16
3. August „ 9. „ „	42768	15548	27184	272	19
10. „ „ 16. „ „	40441	10685	29756	386	61
17. „ „ 23. „ „	39400	6367	33033	371	41
24. „ „ 30. „ „	38210	4094	34116	328	28
31. „ „ 6. Septbr. „	38382	2731	35469	227	34
7. Septbr. „ 13. „ „	38408	1116	37292	138	46
14. „ „ 20. „ „	39142	937	38205	106	35
21. „ „ 27. „ „	39315	603	38712	58	20

Bitter nicht zu weitgehende Schlüsse daraus ziehen. Wie bei allen derartigen Zusammenstellungen sind beim Vergleich die übrigen Lebensverhältnisse nicht genügend berücksichtigt.

Dem Haffkineschen Verfahren ist demnach zweifellos eine deutliche Schutzwirkung zuzuerkennen, aber der Schutz ist kein absoluter, da auch nach der Impfung noch Pestfälle mit tödlichem Ausgange vorkommen. Immerhin ist aber der Unterschied der Erkrankungszahl zwischen den Geimpften und Nichtgeimpften unverkennbar, weshalb die Haffkinesche Methode als ein Unterstützungsmittel für die Bekämpfung der Pest angesehen werden

muß, die aber die anderen Bekämpfungsmaßnahmen keineswegs entbehrlich machen kann. Die Impfung eignet sich besonders zum Schutz von kleinen Bevölkerungsgruppen, dann zur Immunisierung von Ärzten, Krankenwärtern, Personen, welche mit der Reinigung und Desinfektion von Pesthäusern zu tun haben, und hier kann das Verfahren unter Umständen, z. B. bei einer Einschleppung nach Europa, von großem Nutzen werden. Zur obligatorischen Anwendung (etwa analog der Schutzpockenimpfung) ist sie durchaus ungeeignet.

Genauere Untersuchungen über das Wesen dieser aktiven Immunisierungsmethode hat die Deutsche Pestkommission an Tieren, namentlich an Affen, ausgeführt. Haffkine hatte deshalb 4 Wochen alte Bouillonkulturen genommen, da er von der Ansicht ausging, daß neben den in den Bakterienleibern enthaltenen Giftstoffen auch etwaige secernierte Toxine ähnlich wie bei den Diphtheriebazillen zur Wirksamkeit gelangen. Durch Versuche an Affen stellte die Deutsche Pestkommission fest, daß die immunisierende Kraft des Haffkineschen Vaccins im wesentlichen den Leibessubstanzen der Pestbakterien zukommt. Die durch Sedimentation einer alten Bouillonkultur geklärte überstehende Flüssigkeit erzeugte bei den Affen nach subkutaner Injektion von 2 ccm keine Spur von Pestimmunität, während der die Bakterienleiber enthaltende Bodensatz, für sich verwendet, einen starken Impfschutz hervorrief. Die zur Immunisierung dienenden Kulturen müssen vollvirulent sein; abgeschwächte Kulturen sind viel weniger wirksam.

Die Deutsche Kommission benützte zum Zweck einer genaueren Dosierung statt der Bouillonkulturen virulente Agarkulturen, die in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und durch vorsichtiges Erwärmen (1 Stunde bei 65° C.) abgetötet wurden. Zur dauernden Sterilisierung größerer, auf diese Weise hergestellter Mengen des Impfstoffes empfiehlt es sich $^1/_2$ % Phenol hinzuzusetzen, wodurch die Wirksamkeit des Vaccins nicht im geringsten verändert wird. Die Berechnung der Dosierung erfolgt nach Agarkulturen. Für einen erwachsenen Menschen scheint eine sterilisierte Agarkultur = 20 mg zum Impfschutz zu genügen; dabei tritt keine stärkere Reaktion ein als bei der Injektion beispielsweise von $^1/_{10}$ = 2 mg Typhuskultur, da die Pestbazillen für den Menschen offenbar viel weniger giftig sind, als die Typhusbazillen. Nach

vergleichenden Tierversuchen von Kolle ist der Impfstoff der Deutschen Kommission dem Haffkineschen überlegen, da hier die Menge der selbst in alten Bouillonkulturen enthaltenen Bazillenleiber sehr gering ist, eine Agarkultur entspricht 80—100 ccm des Haffkineschen Impfstoffes. Ein Vorteil des erstern Impfstoffes ist der, daß stets frische vollvirulente Kulturen verwendet werden, bei dem Haffkineschen Verfahren nimmt aber die Virulenz während des langen Aufenthalts im Brutschrank beträchtlich ab. Sehr günstige Resultate erhielten Kolle und Otto bei Verwendung von abgeschwächten lebenden Pestkulturen, doch ist die Verwendung eines solchen Impfstoffes beim Menschen zu gefährlich.

Wie die Tierversuche zeigten, tritt die Immunität auch bei der aktiven Immunisierung gegen Pest erst nach einer gewissen Zeit ein; am 3. Tage war noch keine Spur, am 5. ein geringer Grad vorhanden; am 7. Tage erst war die Immunität vollkommen entwickelt. Die Dauer des Impfschutzes ist jedenfalls eine lange, mindestens über Monate reichende; nach den in neuester Zeit in Indien gemachten Erfahrungen beträgt dieselbe mindestens 6 Monate.

Außer diesen beiden Impfstoffen kommt noch für die Schutzimpfung der Impfstoff von Lustig-Galeotti in Betracht, der ein mittelst chemischer Reagentien gewonnenes Extrakt der immunisierenden Substanzen aus den Bakterienleibern darstellt. Pestbazillen werden in großen Doppelschalen, in die Nährагar 1 cm hoch eingegossen ist, geimpft und die Kulturen 3—4 Tage lang bei 30° C. aufbewahrt. Die Kulturen werden dann mit dem Spatel abgeschabt, hierauf zur Auflösung der Bakterienleiber sterilisierte 1%ige Kalilauge zugesetzt (zum Inhalt von 5—6 Schalen etwa 100 g) und gut verrührt, bis alles gelöst ist; es entsteht so eine hühnereiweißähnliche, fadenziehende Masse. Nach 2 Stunden wird diese Masse mit $^1/_2$%iger Essigsäure langsam und unter ständigem Umrühren etwas überneutralisiert, bis weiße Flocken — die immunisierende Substanz — ausfallen. Das Sediment wird auf Papierfilter getrocknet und rasch mit sterilisiertem Wasser so lange abgewaschen, bis die abfiltrierende Flüssigkeit eine neutrale Reaktion gibt. Man sammelt den auf dem Filter befindlichen Rückstand in Schalen und trocknet im Vakuum. Die getrocknete Masse wird pulverisiert und stellt eine hellbraune Substanz dar, die sich lange Zeit aufbewahren läßt. Diese Substanz ist nach Lustig als ein Nukleo-Proteïd zu betrachten; durch die Behandlung der Kulturen mit schwacher Kalilauge werden die immunisierenden Substanzen aus den Bakterienleibern in gelöster Form extrahiert. Als Vorteil ihres Impfstoffes betrachten Lustig und Galeotti, daß die Dosis genau bemessen werden und das Präparat trocken gehalten werden kann, so daß es bakteriellen Verunreinigungen wenig ausgesetzt ist. Bei Gebrauch wird die betreffende Quantität in 1%iger Natr.-carbon.-Lösung aufgelöst. Die normale Dosis für einen Erwachsenen beträgt 2—3 mg der Substanz in Wasser verdünnt. Nach Tavel, Krumbein & Glücksmann

beträgt die normale Dosis 0,0133 g Trockensubstanz; der im Berner Impfinstitut in trockenem Zustand hergestellte Impfstoff wird in Mengen von 0,04 g aufgelöst in 21 ccm Natr.-carbon.-Lösung für 8 Impfungen oder als 2 g trockenes Pulver nebst 1 Liter steriler Natr.-carbon.-Lösung für 143 Impfungen abgegeben, wobei man die Auflösung selbst besorgen muß. Das Berner Serum-Institut empfiehlt das Lustig-Galeottische Präparat wegen der Möglichkeit der genauen Dosierung und der leichteren Transportierbarkeit.

Versuche beim Menschen im großen Maßstab mit dem Impfstoff der Deutschen Kommission und dem von Lustig wurden bis jetzt nicht gemacht, so daß ein Vergleich mit dem Haffkineschen nicht möglich ist.

d) Ruhr.

Bei der durch den B. dysenteriae Shiga-Kruse hervorgerufenen Ruhr (Bazillenruhr) wurde von Shiga, sowie von Kruse eine aktive Immunisierung mit abgetöteten Kulturen versucht. Aber schon die Tierexperimente zeigten die große Schwierigkeit dieser aktiven Immunisierung infolge der starken toxischen Wirkung der Kulturen; namentlich sind Kaninchen sehr empfindlich gegen das Gift des Ruhrbazillus. Auch beim Menschen treten starke Reaktionserscheinungen auf, viel heftiger als bei der Injektion von Cholera- oder Typhuskulturen. Kruse benutzte eine eintägige Bouillonkultur, die durch einstündiges Erhitzen bei 55° abgetötet war. Nach der subkutanen Injektion von 1 ccm traten sehr starke Reaktionserscheinungen auf, Fieber, Unwohlsein, intensive Kopf- und Gelenkschmerzen, an der Injektionsstelle entstand ein großes schmerzhaftes Infiltrat, das erst nach einer Woche zurückging. Shiga verimpfte zunächst Gemische von abgetöteten Kulturen und Dysenterieserum, dabei sind die Reaktionen geringer; am 4. Tage folgt dann die Injektion von Kulturmaterial allein, auch jetzt trat starke Reaktion ein; das Serum zeigte 9 Tage nach der Impfung einen Agglutinationstiter von 1 : 300. Versuche im großen in Japan ergaben kein sehr günstiges Resultat, Erkrankungen kamen trotz der Impfungen häufig vor, doch soll nach Shiga die Mortalität bei den Geimpften eine wesentlich geringere sein. Man muß sich daher bei der Ruhr zunächst mit der passiven Immunisierung begnügen.

4. Schutzimpfung mit Bakterienextrakten.

Bei dem im vorhergehenden Kapitel beschriebenen Immunisierungsverfahren lag die Annahme zu Grunde, daß das immuni-

sierende Prinzip in der Bakterienzelle enthalten ist. Man hat auf verschiedene Weise versucht, die im Bakterienleib enthaltenen immunisierenden Substanzen zu extrahieren; so hat Conradi durch Autolyse der Bakterien eine leichtere Resorptionsfähigkeit der Kulturen zu erreichen versucht; die Autolysine wurden gewonnen durch mehrtägige Digestion der Agarkulturen in 0,8%iger Kochsalzlösung bei 37° und Filtration des Autolysats durch Bakterienfilter. Auf diesem Prinzip beruht auch der von Neisser-Shiga angegebene Typhusimpfstoff. Brieger und Mayer extrahierten durch Schütteln von lebenden Cholera- und Typhusbazillen in destilliertem Wasser schon nach 6 Stunden Substanzen, die im Tierkörper Bakteriolysine und Agglutinine erzeugten und im Gegensatz zu den Autolysaten nicht toxisch wirkten. Bassenge und Mayer stellten nach dieser Methode einen Typhusimpfstoff her, der nur geringe Reaktionen hervorruft und doch zur starken Bildung von Bakteriolysinen führt.

Wie genauere Untersuchungen der in der Bakterienzelle enthaltenen Stoffe ergaben, müssen wir verschiedene Arten annehmen, und zwar können wir unterscheiden:

a) Die gelösten Bakterienzellsubstanzen, Bakterienproteïne (Tuberkulin, Malleïn).

b) Die aus den Bakterienzellen durch besondere mechanische Eingriffe dargestellten Produkte (Tuberkulin TR, Tuberkuloplasmin u. a.).

Mit beiden Arten von Zellsubstanzen wurden Immunisierungsversuche gemacht, welche zu wichtigen praktischen Resultaten geführt haben.

a) Immunisierung mit den gelösten Bakterienzellsubstanzen (Bakterienproteïnen).

Alle Versuche, eine künstliche Immunität gegen Tuberkulose durch Vorbehandlung mit unveränderten lebenden oder abgetöteten Tuberkelbazillen hervorzurufen, mißglückten vollständig, es gelingt nicht, dieselben in einigermaßen größerer Menge vom subkutanen Gewebe, von der Bauchhöhle oder von der Blutbahn aus zur Resorption zu bringen. Subkutan injiziert machen die toten Tuberkelbazillen Eiterungen und Nekrosen und werden nicht resorbiert, die intravenös injizierten abgetöteten Bazillen rufen in den Lungen ganz dieselben Tuberkelknötchen hervor, wie es die lebenden tun. Da demnach die Tuberkelbazillen in unverändertem Zustande für

Immunisierungszwecke nicht zu gebrauchen sind, so wurde insbesondere von R. Koch versucht, dieselben durch chemische Einwirkung resorbierbar zu machen. Diese Versuche führten zur Auffindung des Tuberkulins (1891).

Tuberkulin. Das ursprüngliche Tuberkulin ist durch Eindampfung von Glycerin-Bouillonkulturen von Tuberkelbazillen gewonnen; die 4—6 Wochen alten Kulturen werden durch einstündiges Erhitzen im Dampftopf sterilisiert, im Vakuum auf den 10. Teil ihres Volumens eingeengt und durch Filtration von den abgetöteten Bakterienleibern befreit. Durch das Eindampfen der Kulturen wird nicht nur eine Konzentration der Flüssigkeit, sondern auch eine gewisse Extraktion der Bazillenleiber erreicht, wodurch der Gehalt des Tuberkulins an wirksamer Substanz nicht unwesentlich erhöht wird. Die spezifische Wirkung des Tuberkulins zeigt sich zunächst im Tierexperiment. Während das gesunde Meerschweinchen eine Dosis von 1—1,5 ccm ohne merkliche Beeinflussung erträgt, genügen bei tuberkulösen Tieren Dosen von 0,1—0,15 ccm, um das Tier zu töten. Ebensolche Unterschiede finden sich beim Menschen. Der Gesunde ist für Mengen von 0,01 ccm Tuberkulin unempfänglich, die meisten Personen reagieren auf diese Dosis nur mit leichten Gliederschmerzen und vorübergehender Mattigkeit. Ganz anders verhalten sich Tuberkulöse, bei diesen tritt schon bei Mengen von 0,0001—0,001 ccm Tuberkulin sowohl eine starke allgemeine, wie auch eine örtliche Reaktion ein; erstere besteht in einem 12—15 Stunden lang dauernden Fieberanfall mit Allgemeinerscheinungen. Die lokale Reaktion kann am besten an Lupuskranken beobachtet werden; einige Stunden nach der Injektion fangen die lupösen Stellen an zu schwellen und sich zu röten. In ähnlicher Weise tritt eine Reaktion bei allen im Körper vorhandenen Tuberkuloseherden, aber nur bei diesen auf, bei tuberkulösen Lungenaffektionen Vermehrung der Rasselgeräusche und des Auswurfs.

Wegen dieser Einwirkung des Tuberkulins auf Tuberkulöse empfahl R. Koch dasselbe zunächst als diagnostisches Hilfsmittel, besonders für solche zweifelhafte Fälle von beginnender Phthise, in denen es nicht möglich ist, durch die bakteriologische oder physikalische Untersuchung eine sichere Auskunft über die Natur des Leidens zu erhalten, welche aber gerade die meiste Aussicht auf therapeutische Erfolge liefern. Besonders sollte sich das

Mittel nach Koch auch für Fälle von versteckter Knochentuberkulose, zweifelhafter Hauttuberkulose u. a. eignen. Koch legte in seiner ersten Publikation gerade auf die diagnostische Bedeutung des Mittels den größten Nachdruck.

Anfangs wurde das Mittel als Diagnostikum viel benutzt, aber unter dem Eindrucke der ungünstigen Heilresultate, besonders wohl wegen der Furcht, daß durch die Injektion eine Verschleppung der Tuberkulose nach anderen Organen veranlaßt werde, wurde es wieder fallen gelassen. Doch zeigten eine Reihe objektiver Autoren, insbesondere M. Beck, der im Institut für Infektionskrankheiten von 1891—1897 an 2508 Patienten Tuberkulininjektionen machte, daß diese Furcht vollständig unbegründet ist. Niemals war hierbei eine schädliche Nachwirkung, namentlich niemals eine Verschleppung der Tuberkelbazillen nach anderen Organen nachweisbar, als die Patienten nach Jahren einer erneuten Untersuchung unterworfen wurden. Die ärztlicherseits immer wieder vorgebrachten Vorwürfe von mobilgemachten Tuberkelbazillen gegen das Mittel sollten daher endlich aufhören. Von diesen 2508 Personen reagierten 1525 positiv, davon war nur bei 371 durch die bisher üblichen physikalischen oder bakteriologischen Methoden Tuberkulose nachweisbar gewesen. Mehr als die Hälfte der erkrankten Personen litten an einer versteckten Tuberkulose.

Die diagnostische Impfung wird nach Koch in folgender Weise gemacht: Zunächst wird die Temperatur des Patienten mindestens einen oder besser zwei Tage lang beobachtet, um die Überzeugung zu gewinnen, daß sie sich unterhalb von 37° bewegt. Kranke mit Temperaturen über 37°, namentlich solche mit Mischinfektionen sind ungeeignet für die diagnostische Anwendung des Tuberkulins und sollten unter keinen Umständen der Tuberkulinprobe unterworfen werden. Wenn der Kranke als geeignet befunden ist, dann erhält er vormittags unter die Haut des Rückens eine Injektion von 0,1—1 mg Tuberkulin; bei schwächlichen Menschen fängt man mit 0,1 mg an, bei kräftigen Personen mit voraussichtlich sehr geringen tuberkulösen Veränderungen kann man mit 1 mg beginnen. Erfolgt auf diese erste Einspritzung gar keine Temperatursteigerung, dann steigt man auf die doppelte Dosis, aber nicht schon am nächsten, sondern erst am darauffolgenden Tage. Tritt aber eine geringe Temperaturerhöhung, sei es auch nur um $^1/_4$°, ein,

dann wird mit der Dosis nicht gestiegen, sondern, nachdem die Temperatur wieder vollkommen zur Norm zurückgekehrt ist, dieselbe Dosis noch einmal gegeben. Sehr oft zeigt sich dann, daß die nunmehr eintretende zweite Reaktion, obwohl die Dosis die nämliche geblieben ist, doch stärker ausfällt als die erste. Es ist dies eine für die Tuberkulinwirkung ganz besonders charakteristische Erscheinung und kann als ein untrügliches Kennzeichen für das Vorhandensein von Tuberkulose gelten. Wenn nun aber nach den ersten niedrigen Dosen keine Reaktion erschienen ist, dann steigt man weiter bis 5 mg und schließlich auf 10 mg. Letztere Dosis gibt man der Sicherheit halber zweimal, und erst, wenn darauf keine Reaktion erfolgt, ist man zu der Annahme berechtigt, daß keine frische oder im Fortschreiten befindliche Tuberkulose vorliegt. Das Tuberkulin kann von den Höchster Farbwerken oder dem Berner Seruminstitut bezogen werden.

Eine große Bedeutung hat das Tuberkulin als Diagnostikum in der Veterinärmedizin gefunden. Hier ist es seit Jahren als das bis jetzt zuverlässigste Mittel anerkannt, um Tuberkulose, besonders in den Rinderbeständen, festzustellen. Bei erwachsenen Rindern spritzt man 0,5 g Tuberkulin, bei jungen 0,3 g ein. Als sichere Reaktion betrachtet man eine Temperaturerhöhung von mindestens 1° und darüber gegenüber der vorher bestimmten Normaltemperatur, als zweifelhaft eine Steigerung zwischen 0,5 und 1° C., und als negativ Steigerungen unter 0,5° C. Von einzelnen Seiten wurde die diagnostische Zuverlässigkeit des Mittels in Zweifel gezogen, doch stellte sich bald heraus, daß die anscheinenden Fehlresultate entweder auf ungenauer Beobachtung, auf ungenügender Untersuchung der geschlachteten Tiere oder darauf beruhten, daß die injizierten Tiere schon zu weit vorgeschrittene Tuberkulose zeigten; bei solchen ruft das Tuberkulin keine Temperatursteigerung hervor. Auch durch öftere Tuberkulininjektionen kann bei tuberkulösen Tieren mit der Zeit Toleranz eintreten, was schon zu Betrugversuchen benutzt wurde. Bei genauer Untersuchung sind die Fehlresultate gering. Nocard fand unter 124 von ihm selbst kontrollierten geschlachteten Tieren, die vorher reagierten, 123 mal wenn auch versteckte Tuberkulose. Voges, der die bis zum Jahre 1897 bekannten und durch Sektion kontrollierten Tuberkulinversuche sichtete, fand unter 7327 Fällen nur 204 (2,78 %) Fehlresultate.

Eine Verschleppung der Tuberkulose nach anderen Organen durch das Tuberkulin, wie dies ärztlicherseits so oft dem Mittel vorgeworfen wird, wurde bei diesen Tierimpfungen niemals beobachtet. Es hätten sich ja mit der großen Zunahme der Tuberkulinimpfungen auch die Zahl der Fälle von akuter Miliartuberkulose steigern müssen, was aber keineswegs der Fall ist, Nur bei hochgradig tuberkulösen, kachektischen Tieren beobachtet man eine Verschlimmerung der Krankheit nach der Einspritzung. Es ist zu verwundern und erklärt sich nur durch die therapeutische Mißkreditierung des Mittels, daß nach den günstigen und nunmehr geklärten Erfahrungen der Veterinärmedizin so wenig Neigung besteht, das Tuberkulin auch als diagnostisches Mittel wieder mehr für die Erkennung der Frühstadien der Tuberkulose des Menschen zu verwenden. Auch bei der Tuberkulose ist die Prophylaxis unendlich wichtiger und vorteilhafter als alle Therapie. Vor allem müßten in Strafanstalten und Kasernen systematische Durchimpfungen angestellt werden.

Die therapeutische Anwendung des Tuberkulins stützt sich auf die Beobachtung, daß bei Injektionen von ganz geringen Mengen Tuberkulin, bei denen tuberkulöse Tiere am Leben bleiben, in ein- bis zweitägigen Pausen die Tiere eine merkliche Besserung des Zustandes zeigen, so daß die Tiere bis zu 19 Wochen nach der Infektion am Leben erhalten werden können, während nicht behandelte Tiere im Durchschnitt 9 Wochen nach der Infektion zu Grunde gehen (Pfuhl, Kitasato). Während ferner die unbehandelten Tiere an einer hauptsächlich in den Unterleibsorganen (Leber, Milz) lokalisierten Tuberkulose sterben und eine nur wenig vorgeschrittene Lungentuberkulose darbieten, zeigt sich bei der Obduktion der behandelten Tiere die Unterleibstuberkulose und die Tuberkulose der Impfstelle günstig beeinflußt, dagegen die Lungentuberkulose weit vorgeschritten. Das Tuberkulin wirkt nicht etwa durch Abtötung der Tuberkelbazillen, sondern dadurch, daß eine langsame Immunisierung gegenüber dem Toxin der Tuberkelbazillen eintritt; es handelt sich also um eine Giftimmunität. Nachprüfungen von Baumgarten an Tieren haben aber keine Bestätigung, sondern sogar eine direkt ungünstige Beeinflussung der Impftuberkulose ergeben.

Die praktischen Erfahrungen beim Menschen lauteten besonders anfangs größtenteils nicht günstig. Dies hat sicher, wie man erst

jetzt beurteilen kann, zum großen Teil darin seinen Grund, daß auch Fälle mit Tuberkulin behandelt wurden, die nicht geeignet waren Speziell die vorgeschrittenen fieberhaften Fälle, bei denen fast stets eine Mischinfektion mit Streptokokken zu beobachten ist, eignen sich nicht für die Tuberkulinbehandlung, ebensowenig Fälle mit erheblicher Gewebseinschmelzung. Dagegen wurde bei Fällen von beginnender, reiner Tuberkulose von verschiedenen Beobachtern (Rembold, Krause, Petruschky, Goetsch) eine günstige Beeinflussung des Tuberkuloseprozesses konstatiert. Man beginnt bei der Behandlung mit ganz kleinen Dosen $^1/_{10}$—$^1/_{20}$ mg und steigt langsam um je $^1/_{10}$—$^2/_{10}$ mg, bis man 50 mg erreicht hat. Eine richtig geleitete Tuberkulinkur wirkt nach Petruschky nach zwei Richtungen hin heilsam: sie erzeugt eine lokale Hyperämie der Krankheitsherde, wie man beim Lupus direkt beobachten kann, und sie verhindert die Empfindlichkeit des Kranken gegenüber dem Tuberkulosegift (Giftimmunität). Beide Wirkungen sind von begrenzter Dauer. Es ist daher nach Petruschky ein etappenförmiges Vorgehen erforderlich, um ein dauernd günstiges Resultat zu erzielen. Die scheinbar glänzenden Erfolge nach kurzer Behandlung beziehen sich immer auf Komplikationen, Besserung des Allgemeinzustandes usw., nicht auf die Beseitigung der Tuberkulose selbst. Nach P. dauert die Behandlung durchschnittlich etwa 2 Jahre bei halbjähriger Wiederholung einer 2—3monatlichen Tuberkulinkur und 3—4monatlichen Behandlungspausen. Die Kur kann auch ambulatorisch in solchen Fällen erfolgen, in denen eine längere Berufsstörung vermieden werden soll. In neuerer Zeit wird das Tuberkulin wieder mehr auch therapeutisch benutzt, und die Erfolge sind günstigere, seit man die geeigneten Fälle auszusuchen gelernt hat. So berichtete Götsch über 175 mit Tuberkulin behandelte Kranke, von denen 125 = 71% geheilt wurden; bei den übrigen 50 Patienten war die Kur vorzeitig unterbrochen worden.

Ähnliche Präparate wie das Tuberkulin wurden von anderer Seite dargestellt. Das von Landmann hergestellte Tuberkulol ist aus hochvirulenten TB-Kulturen mittelst fraktionierter Extraktion bei schrittweise steigender Temperatur gewonnen; man erhält auf diese Weise sämtliche in den Bakterienleibern enthaltenen Giftstoffe ohne wesentlichen Verlust. Von dem im Handel vorkommenden Tuberkulol tötet 1 ccm ein gesundes Meerschweinchen von 250 g; es ist also ein sehr starkes Tuberkulose-Toxin. Landmann konnte damit gesunde Tiere so immunisieren, daß sie gegen eine nachfolgende bakterielle Infektion geschützt

waren, ferner wurden vorher infizierte Tiere durch eine kurz nach der Infektion einsetzende Behandlung geheilt. Auch beim Menschen erzielte Landmann günstige Resultate bei beginnenden Fällen, doch liegen keine Nachprüfungen von anderer Seite bis jetzt vor.

Das im Marburger Institut (v. Behring) hergestellte Tuberkulin ist in ähnlicher Weise wie das Kochsche gewonnen, aber um 25% stärker wirksam als dieses. v. Behring konnte mit diesem Tuberkulosegift nach dem Prinzip der Tuberkulin-Behandlung durch Einverleibung allmählich steigender Dosen tuberkulöse Rinder heilen.

Das Tuberkulocidin von Klebs ist aus dem ursprünglichen Tuberkulin mittelst Fällung durch Platinchlorid und die sog. Alkaloid-Reagentien gewonnen. Das Präparat soll nicht mehr die schädlichen Substanzen des Tuberkulins, sondern nur noch die heilenden enthalten: es soll baktericid und antitoxisch wirken. Es wird innerlich per os genommen und zwar beginnend mit 0,15—0,25 ccm und allmählich steigend bis zu 2 ccm.

Malleïn. Das Malleïn ist ähnlich wie das Tuberkulin gewonnen und gehört ebenfalls zu den Bakterienproteïnen. Zur Herstellung des Malleïns werden nach Nocard hochvirulente Rotzkulturen in Bouillon mit 5% Glycerinzusatz nach einem einmonatlichen Aufenthalt im Brutschrank durch Erhitzen sterilisiert, bis auf den zehnten Teil ihres Volumens eingedampft und filtriert. Das so erhaltene rohe Malleïn hält sich bei einem Gehalte von 50% Glycerin lange, wenn es gegen Licht und Wärme geschützt ist. Die Wirkung des Mittels ist offenbar nach der Herstellungsweise und dem Alter des Präparates verschieden, woraus sich die mehrfach einander widersprechenden Angaben der Autoren zum großen Teil erklären lassen. Die Ansichten über seine diagnostische Brauchbarkeit bei okkultem Rotz sind geteilt, da es auch oft bei nicht rotzigen Tieren Reaktionen hervorruft; von mancher Seite wird dem Mittel überhaupt jeder Wert abgesprochen (Schütz). Seltener kommt es vor, daß man bei Anwendung des Malleïns einen Krankheitsherd übersieht. Nach Nocard soll man nur jene Tiere, bei welchen sowohl „typische“ Reaktion (Temperatursteigerung von 2° und darüber und allmähliches Abfallen) als auch gewisse klinische Anhaltspunkte zusammentreffen, vertilgen, von den anderen aber alle jene, welche auf die Injektion reagiert hatten, zur Beobachtung bestimmen. Durch wiederholte Behandlung mit steigenden Dosen von Malleïn gelang es Semmer, Tiere gegen Rotz zu immunisieren.

Auch bei anderen Bakterien wurde die Extraktion der immunisierenden Substanzen aus den Bakterienleibern mittelst chemischer

Substanzen versucht. Hierher gehört das von Lustig und Galeotti aus Pestkulturen gewonnene Nukleo-Proteïn, dessen Herstellung wir bereits (S. 108) besprochen haben.

b) Immunisierung mit aus den Bakterienzellen durch besondere mechanische Eingriffe gewonnenen Produkten.

1. Tuberkulin TR. Dieses neue Tuberkulin, dessen Herstellungsweise von R. Koch im Jahre 1897 veröffentlicht wurde, ist grundverschieden von dem früheren Präparat und hat nur den Namen und die Provenienz aus Tuberkelbazillenkulturen mit diesem gemein. Das Tuberkulin TR besteht aus unveränderten Inhaltsstoffen der frischen möglichst virulenten Tuberkelbazillen, die ohne chemische Eingriffe auf mechanischem Wege in den löslichen Zustand übergeführt sind. Dies geschieht folgendermaßen: die lebenden Kulturen werden im Vakuum-Exsikkator getrocknet, mit Maschinen zerrieben und mit Kochsalzlösung aufgenommen. Durch wiederholtes Zentrifugieren läßt sich diese Flüssigkeit in eine obere klar durchsichtige Schicht, welche frei von Bakterienresten ist, und in einen Bodensatz trennen. Die oberste Schicht nannte Koch TO und der gebliebene Rest, der nochmals getrocknet, dann verrieben und zentrifugiert wird, wird als Tuberkulin TR bezeichnet. TO steht in seinen Eigenschaften dem früheren Tuberkulin sehr nahe, es wird durch Zusatz von 50% Glycerin nicht verändert und enthält die löslichen und toxischen Bestandteile der Tuberkelbazillen. Bei TR entsteht dagegen nach Glycerinzusatz ein flockiger weißer Niederschlag, es enthält die in Glycerin unlöslichen Teile der Bazillen. Das TR hat einen konservierenden Zusatz von 20% Glycerin und enthält in 1 ccm 10 mg feste Substanz.

Mit diesem TR gelang es Koch, Meerschweinchen vollkommen zu immunisieren, so daß sie wiederholte Impfungen mit virulenten Kulturen ertrugen, ohne infiziert zu werden; es tritt Bakterienimmunität ein. Infizierte und dann mit TR behandelte Meerschweinchen zeigen regressive Veränderungen in den bereits erkrankten Organen. Beim Menschen wurden von Koch günstige Erfolge beobachtet, doch wurden bei der Nachprüfung von anderer Seite meist ungünstige Resultate gesehen.

Weiterhin hat Koch noch ein Präparat hergestellt, welches von den Höchster Farbwerken unter dem Namen Neu-Tuberkulin

(Bazillenemulsion) in den Handel gebracht wird; dasselbe ist eine Aufschwemmung pulverisierter Tuberkelbazillen in Wasser mit Zusatz gleicher Teile Glycerin. Zur Prüfung der Immunisierung benutzt Koch als Maßstab die Agglutinationsprobe des Serums der Behandelten. Bei Tieren ließen sich ziemlich hohe Agglutinationswerte erzielen, wenn die Gesamtmasse der Tuberkelbazillen subkutan injiziert wurde. Die Bazillenmasse muß aber, um resorbiert werden zu können, vorher mechanisch zerrieben werden; eine Aufschwemmung der pulverisierten Tuberkelbazillen läßt sich durch einen Zusatz von 50% Glycerin für lange Zeit konservieren. Das in den Handel gebrachte Präparat ist eine Aufschwemmung von einem Teil Bazillenmasse auf 100 Teile 50%igen Glycerinwassers; 1 ccm des Präparats entspricht 5 mg der pulverisierten Tuberkelbazillen.

Die Behandlung beim Menschen beginnt in der Regel mit einer subkutanen Injektion von 0,0025 mg, dem 2000. Teil eines Kubikcentimeters des Präparates. Auf diese ganze Dosis tritt nur ganz ausnahmsweise eine Reaktion ein. Dann wird mit ein- bis zweitägigen Pausen die Dosis sehr schnell, jedesmal um das Zwei- bis Fünffache gesteigert, bis ganz ausgesprochene Reaktionen mit Temperaturerhöhungen von $1^1/_2$—2° kommen. Nach kräftiger Reaktion wird eine Pause von 6—8 Tagen gemacht. Nach jeder Reaktion und natürlich auch vor Beginn der Behandlung wird der Kranke auf das Agglutinationsvermögen untersucht; ist dasselbe vorhanden, so wird steigend weiter behandelt, bis man zu Dosen von 20 mg kommt; größere Mengen werden nicht mehr resorbiert. Sinkt das Agglutinationsvermögen trotz der fortwährend gesteigerten Dosis, so wird intravenös injiziert und zwar ein Präparat, aus dem durch Zentrifugieren alle suspendierten Teile sorgfältig entfernt sind; die Dosis beträgt hierbei $^1/_{10}$ der subkutanen. Von 74 so behandelten Kranken zeigten die meisten recht beträchtliche Agglutinationswerte (1 : 25—1 : 150), einzelne sogar hohe (1 : 200—1 : 300). Das Agglutinationsvermögen betrachtet Koch als Wertmesser für den erzielten Grad von Immunität und als Kontrolle für den fortschreitenden Erfolg der Behandlung; nach Jürgens besteht aber kein Zusammenhang zwischen Agglutinationsbildung und Verlauf der Krankheit.

Für die Agglutinationsreaktion wird nach Koch 0,1 g des Trockenpräparates im Achatmörser mit Karbolkochsalzlösung verrieben und gemischt bis zum Verhältnis von 1 : 100; dann wird zentrifugiert, vom Bodensatz abgegossen und mit Karbolkochsalzlösung 10fach d. h. 1 : 1000 verdünnt. Zum Gebrauch wird nochmals 10fach verdünnt, so daß die fertige Testflüssigkeit eine 10000fache Verdünnung der staubförmigen Tuberkelbazillen bildet. Wird zu dieser Flüssigkeit ein stark agglutinierendes Serum zugesetzt, so bildet sich in wenigen Minuten ein flockiger Niederschlag, der allmählich zu Boden sinkt. Bei schwachem oder stark verdünntem Serum dauert die Reaktion 15—20 Stunden im Brutschrank. Die Agglutinationswerte beim Menschen sind meist verhältnismäßig niedrig; man

setzt daher zunächst nur Verdünnungen von 1 : 10 bis 1 : 50 oder höchstens 1 : 100 an.

Von verschiedenen Seiten (Arloing und Courmont) wurde die Agglutinationsreaktion ähnlich wie bei Typhus zur Frühdiagnose der Tuberkulose zu benutzen versucht, doch ist sie hierfür unbrauchbar, da manchmal Nichttuberkulöse die Reaktion zeigen, während sie bei Tuberkulösen öfters versagt. Dasselbe beobachtete auch Koch bei der Anwendung seines Präparates.

2. Immunisierung mit plasmatischen Zellsäften von Bakterien (Plasminen). Diese Methode geht von der Entdeckung E. Buchners aus, dem es gelang, den plasmatischen Zellsaft, d. h. die vollen Inhaltsbestandteile niederer Pilze unter Ausschluß jeder chemischen Einwirkung, also so gut wie unverändert, zu gewinnen. Die Methode besteht in mechanischer maschineller Zerreibung der feuchten Pilzmasse unter Zumischung von Infusorienerde und feinem Quarzsande und nachfolgender Auspressung des so gewonnenen Teiges in der hydraulischen Presse bei 4—500 Atmosphären. E. Buchner zeigte, daß mit dem auf diese Weise hergestellten Preßsaft der Hefe echte alkoholische Gärung von Zuckerlösung zu stande kommt. Die Gärung gelingt also mit dieser vollkommen zellenfreien, eiweißhaltigen Lösung ohne Anwesenheit und Mitwirkung irgendwelcher lebender Organismen, während man früher die Gärtätigkeit als unbedingt an die lebende Zelle gebunden ansah. Offenbar löst also bei der Gärung die Hefezelle nicht als solche durch ihren Lebensprozeß die Wirkung aus, sondern es ist für diese Leistung der Zelle ein besonderer enzymartiger Stoff vorhanden, der als eigentlicher Träger der Gärwirkung angesehen werden muß. Dieser Stoff, der den Namen Zymase erhalten hat, ist zwar selbstverständlich das Produkt der Hefezelle, kann aber, wenn er einmal von dieser fertig gebildet wurde, auch unabhängig von der lebenden Zelle seine Wirkung ausüben. H. Buchner und M. Hahn machten dann den Versuch, die Inhaltsstoffe der Bakterien auf gleichem Wege zu gewinnen und die so erhaltenen Zellsäfte auf ihre immunisierenden Eigenschaften zu prüfen. Durch Zerreiben der Bakterienmassen und nachheriges Auspressen bei 4—500 Atmosphären wurden bei einer Reihe von Bakterien, Cholera-, Typhus-, Tuberkel-, Milzbrandbazillen, sowie Staphylokokken Zellsäfte gewonnen, die als Plasmine bezeichnet werden (Typhoplasmin, Choleraplasmin, Tuberkuloplasmin usw.).

Das Choleraplasmin rief allerdings erst in größeren Dosen, in

das Peritoneum von Meerschweinchen eingespritzt, dieselben Erscheinungen hervor, wie sie bei der Einverleibung der lebenden Choleravibrionen auftreten. Die Tiere erlagen unter starkem Temperaturabfall in 12—24 Stunden. Weiterhin gelang es, Meerschweinchen durch eine einmalige Injektion von 0,5 ccm des Preßsaftes gegen die 10fach tödliche Dosis lebender Choleravibrionen bei intraperitonealer Injektion zu immunisieren, und zwar war diese Immunität noch nach 3 und 4 Monaten vorhanden und spezifisch, d. h. die Tiere ertrugen nur die Infektion mit echten Choleravibrionen und waren gegen andere, choleraähnliche Vibrionen nicht immun. Die Vernichtung der Choleravibrionen erfolgt in der typischen Weise durch Bakterienauflösung genau so, wie bei den mit abgetöteten Choleravibrionen vorbehandelten Tieren. Ferner besitzt das Serum der mit Choleraplasmin immunisierten Tiere deutliche spezifische agglutinierende Eigenschaften. Ganz dieselben Resultate wurden mit dem aus Typhusbazillen hergestellten Typhoplasmin erzielt; auch hier ließ sich durch einmalige Injektion von 1 ccm Preßsaft deutliche Immunität mit Bakterienauflösung beobachten. Das Serum hatte in einem Falle $2^1/_2$ Monate nach dieser Vorbehandlung eine Agglutinationswirkung von 1 : 2000.

Das Tuberkuloplasmin wurde in der Weise gewonnen, daß üppig gewachsene TB-Kulturen abfiltriert, gewaschen, mit Quarzsand und Kieselguhr fein zerrieben und mehrfach ausgepreßt wurden. Das resultierende Produkt ist nach der Filtration eine klare, bernsteingelbe Flüssigkeit, die durch Zusatz von 20% Glycerin und 5% Kochsalz lange Zeit haltbar ist. Das Tuberkuloplasmin verhält sich nach seinen Reaktionen wie eine Fermentlösung. Die Versuche an Meerschweinchen, bei denen die Behandlung mit dem Präparat 2 Wochen nach der Infektion mit tuberkulösem Material begann, ergaben insofern ein günstiges Resultat, als fast $^1/_3$ der injizierten Tiere erhalten blieben. Mehrere Tiere starben noch nach mehrmonatlicher Behandlung, zeigten aber geringere Ausbreitung der Tuberkulose als die Kontrolltiere und ferner Veränderungen, die auf Heilung hindeuteten, namentlich starke Bindegewebsbildung in der Umgebung der Tuberkel. Am Menschen wurden bis jetzt nur wenige Versuche mit dem Plasmin angestellt.

5. Immunisierung mit Stoffwechselprodukten der Bakterien.

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, bilden verschiedene Bakterienarten in flüssigen Nährböden lösliche Gifte. Das von den Diphtheriebazillen gebildete Toxin wurde zuerst von Roux und Yersin, das Tetanustoxin von Faber, Brieger und C. Fraenkel dargestellt. Die ersten Versuche über aktive Immunisierung mit Stoffwechselprodukten von Bakterien wurden von Salmon und Smith im Jahre 1886 gemacht, sie immunisierten Tauben gegen die Hog-Cholera (Septicaemia haemorrhagica) durch Behandlung mit den filtrierten Kulturen der Hog-Choleramikroben. Charrin immunisierte Kaninchen gegen Pyocyaneusinfektion durch die löslichen Kulturprodukte des B. pyocyaneum. Bei diesen beiden Versuchen handelte es sich aber um Bakterienimmunität und nicht um Giftimmunität. Foà und Bonome zeigten dann die Möglichkeit einer Immunisierung gegen ein Bakteriengift bei ihren Versuchen mit filtrierten Proteuskulturen, und R. Koch hat in seinen ersten Arbeiten über das Tuberkulin zuerst diese rationelle Methode der Giftimmunisierung durch Aufsteigen von kleinen zu immer größeren Giftdosen angegeben.

C. Fraenkel schwächte die Giftwirkung des Diphtheriegiftes durch Erwärmen auf 60° ab, während v. Behring und Kitasato hierzu chemische Mittel insbesondere Jodtrichlorid benutzten. Es zeigte sich, daß Tiere, welche mit einem solchen abgeschwächten Gift vorbehandelt waren, allmählich auch das unveränderte Toxin ertrugen, sie hatten also Immunität gegen das Toxin gewonnen. v. Behring und Kitasato zeigten dann, daß das Blut bezw. das Blutserum solcher aktiv gegen Toxine immunisierter Tiere antitoxische Eigenschaften besitzt, und daß man mit einem solchen Serum andere Tiere gegen das betreffende Toxin schützen und kranke Tiere heilen kann. Durch diese fundamentale Entdeckung waren die Grundlagen für die passive Immunisierung und die Blutserumtherapie gegeben.

Die aktive Immunisierung mit Giften hat dadurch für die Praxis eine große Bedeutung bekommen, daß mit ihrer Hilfe bei Tieren die Antitoxine gewonnen werden. Dagegen ist die direkte aktive Giftimmunisierung beim Menschen praktisch nicht verwertbar. Direkt schädlich wäre sogar der Versuch, bei ausgebrochener Krankheit, z. B. bei Diphtherie, durch Toxinbehandlung eine vermehrte Antitoxinbildung im Körper anzuregen, da die Menge des bereits von

den Bakterien gebildeten Toxins so groß sein kann, daß sie den Zellen schädlich ist. Eine künstliche Toxineinverleibung würde die Krankheit ungünstig beeinflussen und sogar den letalen Ausgang herbeiführen; hier ist daher ausschließlich die unmittelbare Zuführung des Antitoxins (Blutserumtherapie) am Platze.

II. Passive Immunisierung.

Während das Blut natürlich resistenter Tiere nicht im stande ist, auf andere Tiere Immunität zu übertragen, besitzt, wie v. Behring zeigte, das Blut künstlich gegen gewisse Infektionskrankheiten immunisierter Tiere starke schützende Eigenschaften. Schon vorher hatten allerdings Richet und Héricourt im Jahre 1888 berichtet, daß das Serum eines Hundes, der gegen Staphylokokken immunisiert war, bei anderen Tieren schützende Eigenschaften gegen diese Infektion ausübt. Babes und Lepp zeigten ferner 1889, daß die immunisierenden Stoffe bei Lyssa im zirkulierenden Blut sein müssen und mit dem Blute übertragen werden können. v. Behring und Kitasato teilten dann in einer im Dezember 1890 erschienenen Arbeit mit, daß es möglich ist, mittelst eines von aktiv immunisierten Tieren gewonnenen Serums mit Diphtherie und Tetanus infizierte Tiere sowohl zu heilen als auch die gesunden derartig vorzubehandeln, daß sie später nicht mehr an Diphtherie bezw. an Tetanus erkrankten. Eingehende und für unsere Kenntnisse über passive Immunisierung äußerst wichtige Versuche machte Ehrlich mit verschiedenen Pflanzengiften (Ricin, Abrin und Robin). Ehrlich zeigte, daß das Blut gegen Ricin und Abrin hochimmunisierter Tiere, dem Ricin oder Abrin zugemischt, diese Gifte für andere, nicht vorbehandelte Mäuse völlig unschädlich macht. Ebenso schützte die vorherige Injektion kleiner Mengen des Serums gegen die nachfolgende Einverleibung des Giftes. Dabei zeigte sich eine deutliche Spezifität dieser Schutzstoffe. Das Serum der ricinfesten Tiere schützte nur gegen Ricin, das der abrinfesten nur gegen Abrin. Gleichzeitig stellte Ehrlich fest, daß nicht nur mit dem Blutserum der immunisierten Tiere, sondern auch mit der Milch aktiv immunisierter Mütter eine passive temporäre Übertragung der Immunität auf andere Individuen möglich ist.

Bei Versuchen an Mäusen mit Ricin und Abrin zeigte sich, daß Junge von einem abrinimmunen Vater und einer nicht immunisierten Mutter keine Abrin-

immunität erbten, während immunisierte Mütter ihre Giftfestigkeit auf ihre Nachkommen vererbten. Es war also die künstliche Immunität nicht durch den Vater, sondern durch die Mutter übertragen worden. Daß hierbei die Milch wesentlich beteiligt ist, konnte Ehrlich durch seinen Ammenversuch beweisen. Nach dem Wurf einer immunisierten und einer ungefähr gleichzeitig befruchteten Kontrollmaus wurden die Mütter vertauscht. Die von der immunen Maus abstammenden, aber von einem normalen Kontrolltier gesäugten Jungen besaßen schon nach 21 Tagen nur noch einen außerordentlich niedrigen Immunitätsgrad, während die immune Amme den von der nichtimmunen Maus abstammenden Säuglingen mit ihrer Milch einen relativ hohen Grad von Immunität verlieh. Auch für Tetanus und Diphtherie wurde die Übertragung der antitoxischen Immunität durch die Milch auf den Säugling erwiesen. Hierbei zeigten Ehrlich und Hübener, daß die von der Mutter übertragene Immunität mit dem Ende des zweiten Monats, sicher nach dem dritten Monat, erlischt. Diese Immunität ist demnach eine vorübergehende und geht nach der Ausscheidung der Antitoxine wieder verloren. Die Enkelgeneration, d. h. solche Tiere, die der Paarung der Nachkommen immuner Eltern entstammen, zeigen daher keine Spur von Giftimmunität mehr.

Im Gegensatz zu der aktiven Immunisierung tritt bei dieser passiven Serumübertragung keinerlei Reaktion im geimpften Körper ein, es bildet sich kein neues Antitoxin. Ferner tritt der Impfschutz sehr rasch, meist sofort nach der Einverleibung des Serums ein, dagegen geht derselbe wenigstens bei der Verwendung fremdartigen Serums auch bald, meist innerhalb 10—14 Tagen wieder verloren, da die im Serum befindlichen Antitoxine wieder aus dem Körper auf verschiedenen Wegen ausgeschieden oder auch irgendwie zerstört werden.

Die antitoxischen Sera wirken, wie schon früher besprochen, nur neutralisierend auf das Gift, dagegen nicht auf die Bakterien. Verschieden hiervon sind die spezifisch baktericiden Sera (Typhus, Cholera, Pest u. a.); diese töten die lebenden Bakterien ab, lassen aber die in oder an diesen befindlichen Gifte unbeeinflußt, so daß ein Tier bei der Anwendung dieser Sera trotzdem noch stirbt und zwar an Vergiftung. Der Unterschied zwischen antitoxischem und bakterieidem Serum läßt sich beim B. pyocyaneum beobachten. Wie Wassermann zeigte, erhält man bei dieser Bakterienart je nach dem Vorgange des Immunisierens ein antitoxisches oder ein baktericides Serum, und zwar das erstere durch Vorbehandlung der Tiere mit den von den Bazillen befreiten Bouillonkulturen, das letztere mit den Bazillenleibern selbst. Das baktericide Serum schützte nicht gegen das Gift, das antitoxische dagegen gegen das

Gift, aber auch gegen die Bazillen selbst. Auch bei Diphtherie gelang es, neben dem antitoxischen ein baktericides Serum zu gewinnen; dieses war durch Vorbehandlung von Tieren mit den Leibern der Diphtheriebazillen, das erstere durch Einverleibung der Sekretionsprodukte der Diphtheriebazillen, des Diphtherietoxins hergestellt. Die Art des gewonnenen Serums hängt also nicht nur von der Bakterienart, sondern noch mehr von der Art der Bakterienstoffe ab, mit denen ein Tier vorbehandelt wird.

In neuerer Zeit wurden von verschiedenen Seiten Versuche gemacht, die in den Bakterienleibern enthaltenen Toxine darzustellen; Macfayden und Rowland benutzten hierzu tiefe Temperaturen; die Bazillen werden in gefrorenem Zustand (durch Eintauchen in ein Gefäß mit flüssiger Luft) vermittelst eines elektrisch getriebenen Zertrümmerungsapparates zerkleinert, die Zelltrümmer in Kochsalzlösung aufgeschwemmt und von der anhaftenden Materie durch sorgfältiges Zentrifugieren befreit. Mittelst dieser Zellextrakte ließ sich eine Giftwirkung auf den tierischen Organismus erzielen, welche die der virulentesten Kultur noch übertraf.

Auch in alten Kulturfiltraten von Cholera-, Typhus-, Dysenterie- und Pestbazillen findet man bisweilen giftige Substanzen, die das Bakterienfilter passieren. Es handelt sich aber dabei nicht um lösliche Toxine, sondern um durch Autolyse freigewordene Endotoxine (A. Wolff), deren Giftwirkung aber relativ gering ist, da bei der Autolyse ein großer Teil der Endotoxine vernichtet oder abgeschwächt wird. Nach Oppenheimer sind diese Gifte, die mit der Dauer der Auslaugung in alten Kulturen an Menge etwas zunehmen, nicht als die primären Gifte aufzufassen, sondern als sekundäre Modifikation. Man kann auch gegen diese Gifte Antitoxine erzeugen, doch sind diese wesentlich verschieden von den mit den löslichen Giften gewonnenen, diese neutralisieren das Gift, wie wir gesehen haben, quantitativ, in beliebig vervielfachten Mengen, das von B. pyocyaneum oder Cholera gewonnene Antitoxin neutralisiert aber nur in gewissen Grenzen, bis etwa zu der 8—10fachen Menge der dosis letalis. Immerhin ist es nicht ausgeschlossen, daß wir auch einmal bei Cholera oder Typhus in künstlichen Kulturen genügende Mengen eines spezifischen secernierten Toxins erhalten, mit dem wir dann auch ein antitoxisches Serum erzeugen können.

In der Praxis haben sich bis jetzt nur die antitoxischen Sera

gut bewährt, die baktericiden Sera sind nur ganz vereinzelt wirklich brauchbar, die Ursache werden wir noch später kennen lernen.

Für die praktische Verwertung des Serums mußte man die bei Immunisierung spezifisch entstehenden Immunsubstanzen möglichst anhäufen. Diese Möglichkeit verdanken wir vor allem den Arbeiten Ehrlichs, der zuerst ein Serum von relativ hohem Antitoxingehalt herstellte. Jetzt ist man in der Lage, ein Serum von hoher Schutzkraft, das also schon in kleinen Mengen wirksam ist, fabrikmäßig herzustellen. Die Immunisierung gegen Bakteriengifte bot anfangs große Schwierigkeiten. Zunächst ist die Gewinnung eines starken und gleichmäßigen Giftes notwendig, dessen niedrigste tödliche Dosis bestimmt werden muß. Sehr schwierig ist dann das Erlangen der Grundimmunität, d. h. einer Widerstandsfähigkeit der Tiere gegen eine sonst noch eben sicher tödliche Dosis. Wie v. Behring zeigte, kann man das Gift durch Zusatz von bestimmten Mengen Jodtrichlorid ganz oder teilweise unwirksam machen. Erst wenn die Tiere nach der Behandlung mit abgeschwächten Giften einen erheblichen Immunisierungswert zeigen, kann man kleine Dosen des unveränderten Giftes injizieren, die dann allmählich gesteigert werden. Nach jeder Gifteinverleibung reagiert der Organismus der Tiere in Gestalt von Temperatursteigerung, Veränderung des Körpergewichtes und des Allgemeinbefindens, und nur diese krankhafte Reaktion ist mit der Antitoxinproduktion verbunden. Man muß daher mit jeder neuen Giftinjektion warten, bis die vorhergehende Reaktion völlig vorübergegangen ist. Öfters beobachtet man bei hochimmunisierten Tieren eine Überempfindlichkeit gegen das Gift, die Tiere gehen trotz sehr bedeutenden Antitoxingehaltes ihres Blutes oft schon nach relativ geringfügigen Giftdosen zu Grunde. Brieger und Ehrlich beobachteten die Menge des Antitoxins bei den einzelnen Reaktionen während der Tetanusimmunisierung. Nach jeder neuen Toxineinverleibung folgt zunächst ein bedeutender Rückgang des vorher vorhandenen Antitoxins, welcher nicht etwa der durch das neu eingeführte Gift neutralisierten Antitoxinmenge entspricht, sondern außerordentlich viel bedeutender ist. Vom 5. Tage ab folgt eine zweite Periode, in der der Antitoxingehalt stetig ansteigt, um sich weit über den ursprünglichen Antitoxingehalt zu erheben. Am 17. Tage wird das Maximum erreicht; dieser Kulminationspunkt wird jedoch nur ganz kurz festgehalten und durch einen ziemlich

raschen Rückgang (3. Phase) wird am 29. Tage ein für lange Zeit bestehendes Niveau des Antitoxingleichgewichtes erreicht, das aber höher als das ursprüngliche gelegen ist. Demgemäß ist es für die Gewinnung möglichst hohen Tetanus-Antitoxins am besten, etwa 3 Wochen nach der letzten Injektion den Tieren Blut zu entnehmen. Bei Tieren, die einmal hochimmunisiert sind, genügt es, alle Monate mehrere Male Toxininjektionen zu machen, um den Immunitätsgrad festzuhalten. Zu der Gewinnung des antitoxischen Serums im großen werden allgemein Pferde benutzt. Bei den einzelnen Serumarten ist die Technik der Immunisierung verschieden.

Die Gewinnung eines wirksamen baktericiden Serums ist ziemlich schwierig; zwar gelingt es leicht, durch aktive Einverleibung anfangs von abgetöteten und später von lebenden Kulturen ein spezifisch baktericide Antikörper enthaltendes Serum zu gewinnen, doch sind die bis jetzt hergestellten Sera noch von ziemlich niedrigem Wirkungswert; es ist aber zu hoffen, daß durch Auswahl geeigneterer Versuchstiere und modifizierte Methoden ein für praktische Zwecke brauchbares Serum hergestellt werden kann. Zur Zeit ist aber zur Erzielung einer Bakterienimmunität die aktive Immunisierung besonders mit abgetöteten Kulturen der passiven überlegen.

Diphtherie.

v. Behring und Wernicke machten in einer im Jahre 1892 erschienenen Arbeit die ersten Mitteilungen über die Immunisierung und Heilung von Versuchstieren bei der Diphtherie. Die dabei von den beiden Autoren erzielten Resultate waren damals schon so weit zum Abschluß gekommen, daß sie bereits an eine Verwertung für den durch die Diphtherie bedrohten und für den diphtheriekranken Menschen denken konnten.

Bei der Herstellung des Diphtherieserums macht die Grundimmunität, die primäre Immunisierung der Tiere gewisse Schwierigkeiten. C. Fraenkel benutzte hierzu 3 Wochen alte Bouillonkulturen, welche 1 Stunde lang auf 65—70° erhitzt worden waren, v. Behring schwächte das von den Diphtheriebazillen gewonnene Gift durch Zusatz von Jodtrichlorid, Roux und Martin durch solchen von Jodjodkaliumlösung ab. Außer der Abschwächung des Giftes durch chemische Mittel oder durch Hitze kann man auch, wie v. Behring zeigte, sehr starke Verdünnungen des Diphtheriegiftes wählen, die eben noch krankmachende Wirkungen zeigen. In der Praxis nimmt man meist Diphtheriegift, dem 0,05—0,4% Jodtrichlorid zugesetzt wird und das je nach der Dauer der Einwirkung mehr oder weniger stark abgeschwächt ist, oder man nimmt stark

verdünnte Lösungen. Neuerdings nimmt man auch für die erste Injektion ein Gemisch von Toxin und Antitoxin mit geringem Überschuß von Toxin.

Nachdem so ein gewisser Immunisierungsgrad erreicht ist, wird dann vollwirksames Diphtheriegift in steigenden Dosen angewandt. Von der Wirksamkeit des Diphtheriegiftes hängt in erster Linie die Gewinnung eines hochwertigen Serums ab. Man läßt hierzu die Diphtheriebazillen im Brütschrank einige Wochen stehen und gibt dann reichlich Toluol zu, wodurch die Bakterien abgetötet werden und allmählich zu Boden sinken. Roux gewinnt das Gift durch Filtration mittelst Porzellanfilter von 2—4 Wochen alten Kulturen. Wird das Diphteriegift im Dunkeln und kühl gehalten, so behält es lange seine Wirksamkeit, besonders auch, wenn es in einem bis oben gefüllten und mit luftdichtem Verschluß versehenen Gefäß und mit einem antiparasitären Mittel (Toluol) versetzt aufbewahrt wird.

Für die Gewinnung des Diphtherieserums werden ausschließlich Pferde benutzt, die sich relativ leicht immunisieren lassen. Nach jeder subkutanen Gifteinverleibung treten bei den zu immunisierenden Tieren Reaktionen auf, welche sich in Allgemeinerscheinungen (Temperatursteigerung) und lokalen Veränderungen an der Injektionsstelle (Infiltrationen) äußern. Je nach der Empfänglichkeit des Tieres und nach der Menge des Giftes richtet sich der Verlauf der Reaktion. Die Tiere müssen dabei sorgfältig beobachtet und besonders auch gewogen werden; sobald sich eine dauernde Abnahme des Körpergewichtes zeigt, sind die Injektionen zu unterbrechen. Es empfiehlt sich, bei der Immunisierung langsam vorzugehen und vor allem bei der Steigerung der Giftdosen keine zu großen Sprünge zu machen. Es ist deshalb auch notwendig, große Giftmengen zur Verfügung zu haben und bei einem Wechsel das neu in Gebrauch zu ziehende Gift mit dem alten gleichwertig zu machen. Allmählich vertragen die Tiere sehr große Mengen Diphtheriegift (1 Liter und mehr) auf einmal. Meist ist der Immunisierungsprozeß in 3—4 Monaten beendet und das Blutserum der Tiere hat dann eine sehr beträchtliche antitoxische Eigenschaft erlangt. Der höchste Grad ist etwa 10 Tage nach der letzten Toxininjektion erreicht. Allerdings ist diese Fähigkeit individuell verschieden, ohne daß man einen Grund hierfür bis jetzt kennt; Alter, Rasse und Geschlecht spielt keine Rolle dabei. So liefert z. B. von 2 Pferden des Institut Pasteur, die zur gleichen Zeit und in derselben Weise mit Diphtherietoxin behandelt werden, das eine ein starkes antitoxisches Serum (bis zu 400 Immunisierungseinheiten), das andere dagegen nur ein schwaches (nicht einmal 150 I.-E.). Trotzdem besitzen beide Pferde eine gleich hohe Immunität gegen das Toxin. Metschnikoff hält daher Immunität gegen Toxine und Antitoxingehalt des Blutes für verschieden voneinander.

Wenn ein Pferd einen hohen Antitoxingehalt seines Blutes zeigt, so wird ihm Blut, und zwar bis zu 6 Liter, mittelst Troicart aus der Vena jugularis entnommen, das Blutserum läßt man dann sich abscheiden, und das Serum wird auf seinen Immunisierungswert geprüft. Um den Antitoxingehalt des Blutes zu erhalten, macht man den Pferden von Zeit zu Zeit Einspritzungen von kleinen Dosen Toxin (25—100 ccm).

Die genaue Bestimmung des Immunisierungswertes ist für die Verwendbarkeit eines Serums von der größten Bedeutung,

und in Deutschland darf nur ein Serum in den Handel kommen, das im staatlichen Institut für experimentelle Therapie zu Frankfurt a. M. geprüft wurde.

Hierfür benutzte man früher in Deutschland allgemein die von Ehrlich, Kossel und Wassermann ausgearbeitete Giftserummischungs-Methode. Von einem Gift wird die 10fache Menge der tödlichen Minimaldosis mit dem zu untersuchenden Serum in verschiedenen Abstufungen im Reagenzglase gemischt, die Mischung mittelst physiologischer Kochsalzlösung auf 4 ccm gebracht und hierauf Meerschweinchen von 250 bis höchstens 300 g Gewicht subkutan injiziert. Die Einhaltung dieses Gewichtes ist von großer Bedeutung, da bei schwereren Tieren die Resultate leicht differieren. Bei der Mischung beider Substanzen im Reagenzglase und nachheriger Injektion des Gemisches ist eine stets gleichmäßige Einwirkung beider Körper gewährleistet, während es bei der getrennten Injektion von Serum und Gift mehr Serum zur Neutralisierung bedarf.

Man stellt also bei dieser Bestimmung auf das Gift ein. Als Normalgift bezeichnete v. Behring eine Giftlösung, von der 0,01 ccm genügt, um ein 250 g schweres Meerschweinchen in spätestens 5 Tagen zu töten. Das Diphtherienormalgift (DTN[1]) ist also eine Giftlösung, die in 1 ccm die dosis letalis minima für 100 Meerschweinchen von je 250 g oder †25000 M. enthält. Ein Blutserum, von dem 0,1 ccm die tödliche Wirkung von 1 ccm dieses Diphtherienormalgiftes aufhebt, bezeichnet v. Behring als Normalserum, Diphtherie-Antitoxin-Normal (DAN[1]); 1 ccm dieses Normalserums enthält eine Immunisierungseinheit (I.-E.); es ist im stande 100 tödliche Dosen für Meerschweinchen von 250 g zu neutralisieren, der Wirkungswert ist = 25000 M. Ein Blutserum, von dem schon 0,01 ccm genügt, um die Giftdosis zu neutralisieren, ist 10fach Normal (DAN[10]), und ein solches, von dem 0,001 ccm genügt, ist 100fach Normal (DAN[100]); 1 ccm dieses letzteren Serums enthält also 100 I.-E.; es ist im stande, 100 × 100 tödliche Dosen zu neutralisieren oder 10000 Meerschweinchen von 250 g, die je eine tödliche Dosis Toxin erhalten haben, vom Tode zu retten; der Wirkungswert ist = 2500000 M.

Es stellte sich nun aber heraus, daß das Toxin, auf das bei dieser Prüfung eingestellt wird, kein einheitlicher Körper ist, sondern wechselnde Mengen von Toxoid und Toxon (vgl. S. 23) enthält; man mußte daher das Diphtheriegift als Träger der Maßeinheit verlassen, und man benutzt jetzt im Frankfurter Institut für exp. Therapie ein Normal-Antitoxin als Ausgangspunkt für die Kontrolle. Als „Standardserum" dient ein bei niedriger Temperatur im Vakuum auf $^1/_{10}$ des Volumens eingedampftes Serum, welches in besonders gearbeiteten Vakuumröhren eingeschlossen und vor Licht, Luft und Feuchtigkeit geschützt aufbewahrt wird. Diese Röhrchen sind mit je 2 g getrockneten Serums von bekanntem Antitoxingehalt gefüllt. Ein so konserviertes Serum ist unveränderlich. Die Prüfung erfolgt nach Marx in folgender Weise. Das Standardserum wird zum Gebrauch in bestimmten Mengen 66proz. Glycerinwassers gelöst und ist so 2—3 Monate, kühl und dunkel aufbewahrt, haltbar und kann als Vergleichsobjekt für die Bemessung dienen. Dem ersten Standardserum wurde natürlich ein gewisser Gehalt an Immunitätseinheiten ziemlich willkürlich zugeschrieben, die I.-E. ist also ein willkürlicher Maßstab, der dauernd im Institut für exp. Therapie

aufbewahrt wird (der Wert des ersten so behandelten Serums war z. B. 1700 I.-E.). Ein Vergleich mit dieser Originaleinheit läßt den Wert anderer Präparate erkennen. Die Beschaffenheit des Prüfungsgiftes ist also nach der neuen Bestimmungsmethode eine bis zu gewissem Grade ganz gleichgültige, da durch das Standardserum die jeweilige, von einer Immunitätseinheit neutralisierte Giftmenge sich ermitteln läßt. Ehrlich stellte zwei Grenzwerte (Limes = L.) auf und zwar $L._0$ (0 = glatt) und L.† († = tot). $L._0$ ist diejenige Giftdosis, die mit 1 I.-E. abgesättigt bei der Obduktion des 48 Stunden nach der subkutanen Einspritzung getöteten Tieres eine noch gerade sichtbare Reaktion an der Injektionsstelle erkennen läßt. L.† ist diejenige kleinste Dosis Gift, welche durch 1 I.-E. so weit neutralisiert wird, daß gerade eine tödliche Dosis ungesättigt bleibt, das Tier also am 4. Tage stirbt.

Als Prüfungsdosis wird die L.†-Dose benutzt, um jedes subjektive Ermessen auszuschließen. Man ermittelt zunächst mit einem alten abgelagerten Gift mit Hilfe 1 I.-E. des Standardserums diese Dose, von einem zu prüfenden Serum ist dann diejenige Menge, welche die L.†-Dose gleichfalls bis auf eine tödliche Dosis absättigt, natürlich eine I.-E. Wenn z. B. von einem Serum $^1/_{100}$ ccm die L.†-Dose des Giftes so weit neutralisiert, daß die Tiere erst am 4. Tage sterben, so entspricht $^1/_{100}$ ccm einer I.-E. Das Serum enthält also in 1 ccm 100 I.-E., ist also ein hundertfaches.

Bei dieser Methode wird nur die giftneutralisierende Fähigkeit des Serums bestimmt, nicht die schützende und die heilende. Wie aber Marx experimentell nachwies, gehen diese drei Faktoren, die Fähigkeit Gift zu neutralisieren und die zu heilen und zu schützen, Hand in Hand, so daß es sich erübrigt, wie es in Frankreich üblich ist, diese Werte, deren Ermittelung eine umständliche ist, besonders festzustellen.

Außer der Bestimmung der I.-E. wird noch im Institut für exp. Therapie das Serum auf seine Keimfreiheit geprüft, ferner ob der in Deutschland vorgeschriebene Zusatz von Desinficientien (0,5 % Karbol oder 0,3 % Metakresol) nicht zu hoch ist, und endlich ob größere Mengen von Serum nicht Toxine, ganz besonders Tetanustoxine enthalten. In Deutschland darf nur ein Serum in den Handel kommen, das allen diesen Anforderungen entspricht und unter Kontrolle abgefüllt wird. Die kontrollierten Fläschchen tragen als Kennzeichen eine Bleiplombe, die auf der einen Seite den preußischen Adler, auf der andern die Zahl der im Fläschchen enthaltenen I.-E. trägt. In dem Prüfungsinstitut werden von jeder Serumprobe Fläschchen zurückbehalten, die von Zeit zu Zeit auf ihre Wirksamkeit geprüft werden. Das Heilserum hält allerdings seinen Wert mindestens viele Monate unverändert, wenn es vor Licht geschützt und an einem kühlen Ort aufbewahrt wird. Sobald jedoch eine beträchtliche Abnahme der Wirksamkeit in dem Institute bemerkt wird, werden sämtliche noch im Verkehr befindlichen Fläschchen

derselben Probe, welche zu diesem Zweck mit einer bestimmten Nummer („Operationsnummer") versehen sind, eingezogen.

Das Diphtherieheilserum wird in Deutschland zur Zeit von vier verschiedenen Fabrikationsstätten in den Handel gebracht (von den Farbwerken zu Höchst a. M., von der Scheringschen Fabrik zu Berlin, von Merck in Darmstadt und von Ruete-Enoch in Hamburg), in Österreich von dem Serotherapeutischen Institut zu Wien, in der Schweiz von dem Seruminstitut zu Bern.

Die Höchster Farbwerke geben das Serum in folgenden Sorten ab:

Nr. 0	Fläschchen mit gelbem Etikett	à 0,5 ccm	400fach =	200 I.-E.	= Immunisierungsdosis.
Nr. I	„ „ grünem „	à 1,5 ccm	400fach =	600 I.-E.	= einfache Heildosis.
Nr. II	„ „ weißem „	à 2,5 ccm	400fach =	1000 I.-E.	= doppelte „
Nr. III	„ „ rotem „	à 3,75 ccm	400fach =	1500 I.-E.	= dreifache „

Außerdem kommt von dieser Fabrik noch ein hochwertiges Serum D in den Handel, das 500 I.-E. in 1 ccm enthält und zwar in Fläschchen zu 1—6 ccm, also 500—3000 I.-E. Eingetrocknetes Serum wird zu 250 und 1000 I.-E. in weißen Glasstöpselflaschen von 2 bezw. 6 ccm Inhalt abgegeben, es wird mit Aqu. sterilisata (1 ccm auf 250 I.-E.) in den Originalflaschen aufgelöst. Die Scheringsche Fabrik bringt 3 verschiedene Serumarten in verschiedenen Abfüllungen in den Handel, ein 100faches (1 ccm enthält 100 I.-E.), ein 200faches und ein hochwertiges 500faches. Das Serum der Firma Merck ist 500fach oder 1000fach, letzteres wird in Fläschchen von 1—3 ccm, also 1000—3000 I.-E. enthaltend, das 500fache in Fläschchen von 0,4—6 ccm = 200—300 I.-E. abgegeben. Das Wiener Serotherapeutische Institut gibt auch zwei Sorten, gewöhnliches und hochwertiges Serum (500fach) ab.

Zu Immunisierungszwecken hat sich eine Dosis von 200—250 I.-E. als vollkommen genügend gezeigt. Da aber wie bei jeder passiven Immunisierung der Impfschutz nur etwa 3 Wochen anhält, da die Antitoxine bald wieder ausgeschieden werden, so muß die Impfung in Spitälern, wo die Möglichkeit der Hausinfektion mit Diphtherie vorliegt, alle 3 Wochen wiederholt werden.

Schutzimpfungen im großen wurden u. a. in der Kinderklinik der Berliner Charité durchgeführt, über die Löhr, sowie Slavyk berichteten. Anfangs wurde nicht regelmäßig immunisiert, sondern nur wenn sich ein Diphtheriefall zeigte. Hierbei konnte beobachtet werden, daß es nicht genügt, wenn nur die in den Nebenbetten des erkrankten Kindes liegenden Patienten geimpft wurden, in diesem Falle traten noch Erkrankungen in anderen entfernten Teilen des Saales auf. Erst nachdem sämtliche, auch die neu eintretenden Kinder immunisiert wurden, sistierten die Erkrankungen. Der Schutz hält nach den in der Klinik gemachten Beobachtungen ungefähr 3 Wochen an; 3mal wurden nämlich Erkrankungen nach 30, 33

resp. 41 Tagen beobachtet. Deshalb wurden die Einspritzungen bei manchen Kindern nach 3 Wochen wiederholt; von diesen erkrankten keine. Meist wurden 200 Immunisierungseinheiten injiziert, ohne irgend welche bedenklichen Nebenerscheinungen.

Ähnliche Erfahrungen wurden auch aus der Heidelberger Kinderklinik (Vierordt) und von Aachen (Wesener) berichtet; die Menge der injicierten I.-E. war größer, 250—300, oft 500—600. Vierordt läßt stets die Geschwister von Kindern, welche diphtheriekrank in der Anstalt aufgenommen werden, impfen; niemals traten unter den geimpften Kindern Fälle auf. In Rußland werden die Schutzimpfungen in ausgedehntem Maßstabe vorgenommen. In dem Gouvernement Woronech kam bei 738 Geimpften nur in 2,2% der Fälle Diphtherie vor, in Podolien erkrankten von 537 geimpften Kindern nur 4 an Diphtherie (cit. nach Metschnikoff). Im Gouvernement Cherson erkrankte von 90 geimpften Kindern nicht ein einziges, während in den Familien der Impflinge um dieselbe Zeit 14 Erkrankungen vorkamen. Auch in Frankreich wurden namentlich von Netter Schutzimpfungen im großen ausgeführt, über die Metschnikoff berichtet. Von 32484 Geimpften erkrankten 192 = 0,6% später an Diphtherie, manche allerdings erst 20—30 Tage nach der Injektion, also zu einer Zeit, wo ein Impfschutz nicht mehr zu erwarten ist. Von 99 geimpften Kindern, die sich auf 50 Familien verteilten, erkrankte kein einziges an Diphtherie, während in 39 anderen Familien, in denen die Kinder nicht geimpft worden waren, 52 Erkrankungs- und 10 Todesfälle an Diphtherie vorkamen. Schädigungen wurden niemals beobachtet. Die Pariser „Société de Pédiatrie“ empfiehlt auf Grund ihrer Erfahrungen die Ausführung der Impfung überall da, wo Kinder dicht zusammengedrängt wohnen, namentlich in Pensionaten, ferner in Familien, in denen keine entsprechende Aufsicht ausgeübt werden kann. Auf dem Brüsseler Kongreß für Hygiene 1903 wurde allgemein die immunisierende Wirkung des Diphtherieserums als gesicherte Tatsache festgestellt, wenn auch der Schutz kein absoluter ist (etwa 2—3% der Geimpften erkranken trotzdem); die Dauer des Impfschutzes beträgt 3—4 Wochen, bei gleichzeitigen Masern sogar noch weniger. Es wurde der Wunsch ausgesprochen, daß die Präventivimpfungen möglichst allgemein eingeführt werden, da sie ungefährlich seien und das beste Vorbeugungsmittel gegen Diphtherie bilden.

Nach diesen Erfahrungen sollten in Familien, wo diphtheriekranke Kinder sind, die gesunden Kinder mit 200—300 I.-E. geimpft werden. Man kann hierzu um so mehr raten, als die manchmal bei den Serumeinspritzungen beobachteten Nebenerscheinungen, wie Exantheme, Gliederschmerzen u. a., die wir später besprechen werden, bei den kleinen für die Immunisierung notwendigen Serummengen gewöhnlich nicht auftreten.

Tetanus.

Die Herstellung eines Tetanusserums bei Pferden ist schwierig, da diese Tiere sehr empfindlich gegen Tetanusgift sind und die Reaktionen nach den Toxineinspritzungen meist sehr heftig sind. Man muß daher bei der Immunisierung mit künstlich stark abgeschwächtem, dann allmählich weniger abgeschwächtem Gift beginnen und kann erst dann zu der Injektion von vollwirksamem Gift schreiten. Das Tetanusgift ist eines der stärksten Toxine; so gibt es Stämme von Tetanusbazillen, die ein Gift produzieren, das in einer Menge von 0,0000002 ccm noch Mäuse von 15 g tötet. Zur Abschwächung des Giftes benutzt v. Behring Jodtrichlorid, Roux und Vaillard Lugolsche Jodlösung. Auf jede Injektion des Giftes erfolgt beim Pferde eine Reaktion, und zwar selbst dann, wenn das Tier schon lange in Behandlung war und einen hohen Grad von Immunität bereits erreicht hat. Während dieser Periode kann dem Tier kein Blut zu Heilzwecken entnommen werden. Erst nach 8 bis 10 Tagen erscheint regelmäßig mindestens die alte Höhe des Immunisierungswertes, und von da beginnt ein langsames weiteres Steigen. Nachdem die Pferde durch die entsprechenden Toxindosen (im ganzen meist bis zu 1200 ccm Toxin) hoch immunisiert sind, wird ihnen durch einen Aderlaß Blut entzogen, dasselbe in Glascylindern absetzen gelassen und das sich ausscheidende Serum auf seinen Immunisierungswert geprüft. Um die Immunität der Tiere hoch zu erhalten, müssen von Zeit zu Zeit die Toxininjektionen wiederholt werden. Der Immunisierungswert des Tetanusserums wird auch nach Immunisierungs- oder Antitoxin-Einheiten berechnet. Die Kontrolle auf den Wirkungswert wird für Deutschland in dem Frankfurter Institut für exp. Therapie ausgeführt.

Zur Feststellung der Maßeinheit dient ein festes Antitoxin, welches, wie das Standarddiphtherieserum in Vakuumapparaten konserviert werden muß. Dieses

Testantitoxin ist zunächst willkürlich, dann aber ein für allemal als ein 100fach normales Tetanusantitoxin berechnet worden, es enthält also in 1 g 100 I.-E. Es dient dazu, um genauer studierte Tetanusgifte in haltbarer Form in Gifteinheiten zu berechnen. Bringt man von einem solchen Testgift bestimmte Mengen (0,014 ccm) mit so viel gelöstem Testantitoxin zusammen, daß in 0,4 ccm Flüssigkeit $^1/_{1000}$ I.-E. enthalten ist, und spritzt man dieses Gemisch Mäusen unter die Haut, so bleiben dieselben gesund. Ist dagegen der Antitoxinzusatz geringer, so werden die Mäuse tetanisch.

Für die staatliche Kontrolle geben die Antitoxinproduzenten dem Frankfurter Institute an, wieviel I.-E. ein Serumpräparat in 1 ccm enthalten soll. Wird z. B. angegeben, daß ein Präparat in 1 ccm 10 I.-E. enthält, also 10fach normal ist, so wird $^1/_{10000}$ Serum mit 0,014 ccm Testgift in 0,4 ccm Flüssigkeit gemischt und Mäusen injiziert; bleiben diese gesund, so wird das Serum als 10fach bewertet, werden aber die Mäuse tetanisch, so bleibt der Antitoxingehalt hinter den Angaben zurück.

Das Tetanusserum wird in Deutschland von den Höchster Farbwerken, von Dr. Siebert und Ziegenbein in Marburg und der Firma Merck, in Österreich von dem Wiener Serotherapeutischen Institut, in der Schweiz von dem Seruminstitut in Bern in den Handel gebracht. Das Höchster Serum wird in 2 Präparaten, in flüssiger und in fester Form ausgegeben. Das flüssige Präparat wird in Fläschchen mit 100 Antitoxineinheiten ausgegeben (Heildosis) zur Behandlung von Menschen und Pferden, die schon an Tetanus erkrankt sind. Fläschchen mit 20 A.-E. (Schutzdosis) dienen für die Einspritzung bei Fällen, bei welchen der Ausbruch von Tetanus infolge von Verletzungen zu befürchten ist und die vermutliche Infektion eben erst stattgefunden hat. Dieselbe Dosis reicht für prophylaktische Injektionen aus, wenn dieselben vor einem operativen Eingriff gemacht werden, nach welchem erfahrungsgemäß nicht selten Tetanus eintritt. Ist jedoch seit der mutmaßlichen Infektion schon einige Zeit verstrichen, so darf man nicht unter 4 ccm einspritzen. Das feste Präparat, das durch Eintrocknung des flüssigen Serums gewonnen wird, ist unbegrenzt lange Zeit haltbar und empfiehlt sich daher namentlich da, wo das Antitoxin längere Zeit aufbewahrt werden soll. Es wird gleichfalls in Fläschchen mit je 100 Einheiten und mit je 20 Einheiten verabfolgt. Der Inhalt der ersteren Fläschchen soll in 40 ccm, der der letzteren in 5 ccm sterilisiertem Wasser aufgelöst werden; es kann auch in trockenem Zustand zum Aufstreuen auf verdächtige Wunden dienen. Das Serum von Dr. Siebert und Ziegenbein (Tetanus-Antitoxin v. Behring) wird in Flaschen zu 100 A.-E. und zu 20 A.-E. hergestellt. In getrocknetem Zustand (20 A.-E.) kann es auch in die Wunde gestreut werden oder in 10 ccm 1% Kochsalzlösung aufgelöst werden. Das Serum der Firma Merck ist nach der Angabe von Tizzoni und Catanni hergestellt; es ist gleichfalls ein trockenes Präparat, von dem 0,1 g 100000 Immunisierungseinheiten nach der Tizzonischen Berechnung enthält; d. h. 0,1 g neutralisiert 100000 toxische Einheiten vollkommen, die toxische Einheit ist die geringste Dosis Tetanusgift, welche 1 Kilo Kaninchen binnen 4—5 Tagen tötet. Das Originalfläschchen von 5 g enthält also 5000000 I.-E. nach der Tizzonischen Berechnung. Das Schweizerische Seruminstitut in Bern liefert ein Serum von

der Stärke 1:2500000000, d. h. es genügt, einer Maus von dem Serum ein solches Quantum ihres Gewichts einzuspritzen, um sie vor der sicher tödlichen Dosis Toxin zu schützen.

Die Schutzimpfung gegen Tetanus mittelst Tetanusserum wurde besonders von Nocard bei Tieren im großen Maßstabe angewendet. Nocard hat in den Jahren 1885—1897 bei 2373 Pferden und 332 anderen größeren Tieren die Immunisierung durchgeführt und kein Tier verloren. Ein einziges Pferd, das am 5. Tage nach einer Hufverletzung, also sehr spät, in Behandlung kam, erkrankte leicht an Tetanus, ohne zu sterben. Im selben Zeitraum und unter denselben Verhältnissen waren vorher 191 Tetanusfälle bei Pferden und 68 Fälle bei anderen Tieren vorgekommen. Die Immunisierung hat also außerordentlich gute und sichere Resultate ergeben. Die hierzu nötigen Dosen sind gering und daher auch die Kosten niedrige. Nocard empfiehlt diese Immunisierung zunächst vor chirurgischen Operationen bei Pferden und anderen Tieren, die unter ungünstigen aseptischen Verhältnissen ausgeführt werden müssen, dann nach allen Verletzungen, die gewöhnlich Tetanus im Gefolge haben. Auf letztere Fälle ist auch beim Menschen entschieden das Hauptgewicht zu legen. Da aber oft der Tetanus sich an Verletzungen anschließt, welche gar nicht beachtet werden, so würde es sich wenigstens in Gegenden, wo der Tetanus sozusagen endemisch herrscht, wohl empfehlen, auch ohne diese Indikationen zu immunisieren. Der Impfschutz dauert bei Pferden und bei Verwendung von Pferdeserum, also homologem Serum, verhältnismäßig lange, wahrscheinlich mehrere Monate. In Frankreich hat sich angesichts dieser Erfolge die Tetanusschutzimpfung von Tieren in der tierärztlichen Praxis rasch verbreitet, so wurden im Jahre 1900 vom Institut Pasteur in Paris 43000 Flaschen zu 10 ccm abgegeben.

Für die Schutzimpfung beim Menschen reichen 20 I.-E. aus. Beim Menschen ist die passive Immunisierung unter Umständen von Bedeutung in solchen Fällen von Traumen, die durch ihren Sitz, ihre Natur und die Umstände, unter denen sie stattgefunden haben, für die Entwickelung des Tetanus günstig sind (Quetschwunden und Wunden, die mit Erde, Staub, Dünger etc. in Berührung gekommen sind), besonders auch bei Eindringen von Fremdkörpern, die solches Material an sich tragen. Daneben ist natürlich

gründliche antiseptische Behandlung zur Vernichtung der in der Wunde befindlichen Tetanussporen notwendig. Verschiedene Beispiele aus der Praxis sprechen für die Wirksamkeit der Serumimpfung. So führt Marx die Beobachtung an der böhmischen geburtshilflichen Klinik zu Prag an, wo vom November 1897 bis September 1898 eine Tetanusepidemie herrschte, die durch keinerlei Desinfektionsmaßregeln unterdrückt werden konnte. Als dann im Oktober 1898 grundsätzlich Präventivimpfungen bei jeder Frau ausgeführt wurden, kamen keine Neuerkrankungen mehr vor, während in den übrigen Prager Kliniken in den folgenden 3 Monaten nach wie vor Tetanusfälle auftraten. Auch bei der Expedition nach China wurden nach Marx günstige Erfahrungen mit den Impfungen gemacht; bei allen mit Erdteilen verunreinigten Wunden wurden prophylaktische Impfungen vorgenommen und auf diese Weise die sonst in China ziemlich häufigen Tetanuserkrankungen vollständig vermieden.

Pest.

Die ersten Immunisierungsversuche wurden von Yersin, Calmette und Borrel an Kaninchen gemacht, denen durch einstündiges Erhitzen auf 58° abgetötete Pestagarkulturen intravenös oder intraperitoneal injiziert wurden. Nach der 3—4mal in Pausen von 14 Tagen wiederholten Impfung hatte das Blutserum der Kaninchen schon in der Dosis von 3 ccm die Wirkung, andere Kaninchen gegen eine Impfung mit virulenten Pestbazillen zu schützen; es bilden sich im Serum bakteriolytische Stoffe, ähnlich wie bei Typhus und Cholera. Jetzt wird im Pasteurschen Institut, sowie in dem Schweizer Seruminstitut zu Bern und in dem Wiener Serotherapeutischen Institut Pestserum im großen hergestellt.

Dasselbe stammt von Pferden, die lange Zeit hindurch mit Reinkulturen von Pestbazillen und mit dem Toxin dieser Bazillen behandelt worden sind. Die Behandlung der Tiere besteht nach Metschnikoff anfangs in der Injektion von bei 70° abgetöteten Pestkulturen, welche intravenös injiziert werden. Sind die Tiere durch diese Behandlung mit abgetöteten Kulturen immunisiert worden, so geht man dazu über, denselben ebenfalls intravenös kleine Mengen lebender Pestbazillen einzuspritzen. Die Menge des injizierten lebenden Materials wird nun ganz allmählich erhöht, und zum Schluß

injiziert man noch die mittelst Filtrierung durch Bakterienfilter gewonnenen Bakterienprodukte.

Das so gewonnene Pestserum ist nach seiner Herstellungsweise baktericid und antitoxisch, in der Hauptsache aber baktericid. Lustig und Galeotti immunisierten Tiere mit ihrem aus Pestbazillen mittelst chemischer Stoffe gewonnenen Nucleo-Proteïn und erhielten so ein angeblich baktericid und antitoxisch wirkendes Serum. Endlich hat Markl durch Vorbehandlung von Tieren mit einem aus alten Pestkulturen gewonnenen Toxin ein rein antitoxisches Serum gewonnen.

Die Prüfung auf den Wirkungswert als Immunisierungsmittel wird im Institut Pasteur in der Weise ausgeführt, daß man Mäusen abgestufte Mengen Serum einspritzt und sie nach 24 Stunden mit Pestbazillen infiziert. Die niedrigste Serumdosis, bei der die Mäuse am Leben bleiben, stellt den Titer des Serums dar. Der Heilwert wird festgestellt, indem man Mäuse mit virulenten Pestbazillen impft und 16 Stunden nachher Verdünnungen der Serumproben einspritzt. Das Pariser Serum hat in Mengen von $^1/_{50}$ ccm prophylaktische und in Mengen von $^1/_4$ ccm 12 Stunden nach der Infektion kurative Wirkung. Wie aber Kolle zeigte, ist diese Prüfungsmethode sehr ungenau; namentlich eignen sich Mäuse wenig, besser Meerschweinchen. Das Berner Serum wird an Ratten geprüft; das stärkste bis jetzt hergestellte Serum vermag in Mengen von 1 : 500 Ratten zu schützen. Auch bei anderen Tieren läßt sich eine deutliche immunisierende Wirkung des Pestserums beobachten. Bei den Versuchen der Deutschen Pestkommission ertrugen Affen, welche mit 10 ccm eines wirksamen Pariser Serums vorbehandelt waren, die subkutane Injektion einer mehrfach tödlichen Dosis, ohne zu erkranken. Auch 5 und 3 ccm schützten noch vollkommen, 1 ccm genügte dagegen nicht mehr, denn die mit dieser geringen Dosis behandelten Tiere starben ebenso schnell wie das nicht behandelte Kontrolltier. Dagegen ließ sich eine sehr empfängliche andere Affenart, der graue Affe, selbst durch Vorbehandlung mit 10 ccm Serum nicht schützen, so daß also Schlüsse auf den Menschen nicht ohne weiteres gezogen werden dürfen. Auch bei anderen Tieren (Meerschweinchen, Ratten) konnte eine deutliche immunisierende Wirkung des Pestserums von den verschiedensten Seiten (Kolle und Martini, v. Behring, R. Pfeiffer) festgestellt werden. Im

Gegensatz zu der aktiven Immunisierung mit abgetöteten Kulturen tritt der Impfschutz bei der Seruminjektion sehr rasch ein, ist aber dafür auch nur von kurzer Dauer und ging bei den Tierversuchen nicht über 10—12 Tage hinaus.

Schutzimpfungen beim Menschen wurden zuerst von Yersin im Jahre 1897 in Indien gemacht bei Personen, die mitten in einem Pestherd lebten. Im ganzen erkrankten von über 500 mit 30 ccm Serum Geimpften nur 5, von denen 2 starben, und zwar brach die Pest in 3 Fällen aus am 12., 20. und 42. Tage nach der Injektion, was mit unseren Kenntnissen über die Schutzdauer der passiven Serumimmunisierung gut übereinstimmt und zeigt, daß die Impfung alle 10—15 Tage wiederholt werden muß. Nach Mitteilungen von Simmond kam in Cutch-Mandvi unter 400 mit Serum Geimpften kein Pestfall vor. In einem Dorfe, wo die Krankheit immer Opfer forderte, hatten sich $^{2}/_{3}$ der männlichen Bevölkerung impfen lassen, von denen kein einziger erkrankte, während unter den nicht Geimpften zahlreiche Fälle beobachtet wurden. Allerdings ist in diesen Statistiken über die näheren Lebensverhältnisse der Geimpften nichts erwähnt, so daß diese Zahlen nur einen bedingten Wert haben. Gegen Pestpneumonie schützt die passive Immunisierung nicht; bei der Epidemie in Kobe erkrankten zwei mit 20 ccm Serum geimpfte Personen $2^{1}/_{2}$ Tage nach der Impfung an Lungenpest. Calmette und Salimbeni impften in Oporto 600 Menschen und zwar hauptsächlich Personen, die mit Pestkranken zu tun hatten (Ärzte, Krankenwärter, Desinfektionspersonal usw.), von denen 2 erkrankten. Jeder Person wurden 5 ccm Serum unter die Bauchhaut gespritzt. In Glasgow wurden von Ermengem 70 in steter Ansteckungsgefahr lebende Personen geimpft, von denen 2 leicht erkrankten. Das Berner Serum wurde bei den Berliner Pestfällen 1903 angewendet; unter den Geimpften kamen keine Erkrankungen vor.

Trotzdem der Impfschutz nur etwa 14 Tage dauert, kann das Pestserum von Bedeutung werden, wenn es sich um sofortige möglichst rasche Immunisierung von Personen handelt, die der Infektionsgefahr ausgesetzt sind; in solchen Fällen ist die aktive Immunisierung, bei der bis zum Eintritt des Impfschutzes immer Zeit vergeht, nicht verwendbar. Eventuell müßte man die aktive und passive Immunisierungsart dadurch kombinieren, daß man die abgetöteten Kulturen mit Pestserum gemischt einspritzt; wir

werden derartige Versuche noch kennen lernen. Jedenfalls ist aber die aktive der passiven Immunisierung in Bezug auf die Stärke und namentlich auch auf die Dauer des Impfschutzes weit überlegen.

Das von Tieren gewonnene Pestserum hat nicht unbeträchtliche bakteriolytische und agglutinierende Wirkung auf Pestbazillen; man kann daher dasselbe zur Identifizierung der Pestbazillen verwerten.

Eingehende Versuche zur Gewinnung eines antitoxischen Serums durch Vorbehandlung von Tieren mit den in Bouillon gebildeten löslichen Giften des Pestbazillus wurden von Markl ausgeführt. Durch vorsichtige Einverleibung steigender Mengen dieser Toxine trat Giftfestigkeit ein. Das Blutserum solcher Tiere wirkte antitoxisch und hatte sogar eine immunisierende Wirkung gegenüber der Infektion mit Bazillen, doch war dieselbe viel geringer als jene, die Wassermann bei antitoxischem Pyocyaneusserum beobachtet hatte. Der beste Zeitpunkt für die Entnahme des Blutes der immunisierten Tiere war bei Ziegen die 3.—4. Woche nach der letzten Toxineinspritzung. Dem vor der 3. Woche gewonnenen Serum haftete eine toxische Substanz an, welche die antitoxische Wirkung des Serums, falls es in größeren Mengen angewendet wird, ganz verdecken kann. Ein bei einem Pferde gewonnenes antitoxisches Serum paralysierte in Mengen von 0,1 ccm die dreifache tödliche Dosis Toxins bei Mäusen.

Weiterhin versuchte Markl die kombinierte, antitoxisch-bakteriзide Immunisierung durch Vorbehandlung zuerst mit Toxinen und dann mit bei 65° C. abgetöteten Agarkulturen in steigenden Mengen. Die Einverleibung der Toxine wurde von den Tieren besser ertragen, als die der abgetöteten Agarkulturen. Das Serum dieser Tiere hatte antitoxische und antiinfektiöse Wirkung, während das Serum von Tieren, die nur abgetötete Kulturen injiziert erhalten hatten, nur antiinfektiös war. Das Pariser Serum hatte keine antitoxische Wirkung, Zusatz des von Markl hergestellten antitoxischen Serums zum Pariser Serum erhöhte die immunisierende Wirkung des letzteren. Die günstigste Zeit zur Blutentnahme der kombiniert immunisierten Ziegen war die 3.—4. Woche nach der letzten Toxininjektion und die 1. und 2. Woche nach der letzten Kultureinspritzung, da die immunisierende Kraft des Serums ziemlich rasch nach der Injektion abnimmt. Durch die Erhitzung der Pestfiltrate auf 70° C. geht ihre Giftigkeit für Mäuse verloren, während sie für Ratten, Kaninchen oder Meerschweinchen erhalten bleibt. Durch Behandlung von Tieren mit solchen erhitzten Filtraten konnte gleichfalls ein antitoxisches Serum gewonnen werden, das auch für Mäuse gegenüber giftigen Filtraten wirksam war. Diesem so gewonnenen Serum haftete keine toxische Nebenwirkung an, gleichgültig ob es früher oder später nach der letzten Injektion gewonnen wurde.

Auch Kossel & Overbeck konnten Ratten durch Injektion von Bouillonfiltraten, die auf 56—60° C. erhitzt waren, gegen die Infektion mit Pestbazillen immunisieren.

Kolle fand nur in alten Bouillonkulturen (8—10 Wochen bei niedrigen Temperaturen gehalten) lösliche Gifte, die offenbar durch Auslaugung und Zugrundegehen der Pestbazillen entstehen, in Filtraten junger Kulturen waren keine

Giftstoffe nachweisbar. Nach Kolle sind die Pestgiftstoffe, ähnlich wie das Toxin der Typhus- und Cholerabakterien intracelluläre, an die Bakterienzelle gebundene Toxine, Endotoxine. Gegen derartige Endotoxine lassen sich keine Antitoxine erzeugen. Das Pariser oder Berner Pestserum hatte keine größere Wirksamkeit gegenüber den durch Erhitzen auf 60° gewonnenen Pesttoxinen als normales Pferdeserum. Ferner hatte das Serum von Pferden, die monatelang mit Filtraten von 6—8 tägigen Bouillonkulturen behandelt waren, keine Schutz- oder Heilwirkung und kaum eine Spur von agglutinierenden Eigenschaften erreicht. Auch bei Vorbehandlung der Pferde mit 8—10 Wochen alten zentrifugierten Bouillonkulturen war die Schutzkraft und die Agglutinationswirkung des Serums nur gering. Endlich zeigte weder das mit lebenden Pestbazillen hergestellte Pariser oder Berner Serum noch das mit alten zentrifugierten Bouillonkulturen gewonnene Serum irgend welche neutralisierende Effekte auf die in Filtraten alter Bouillonkulturen enthaltenen Gifte; ebensowenig hatte ein Gemisch des baktericiden Serums und des mit Giften hergestellten Serums bei vorher infizierten Ratten eine heilende Wirkung. Die bis jetzt hergestellten Sera haben also keinerlei antitoxische Wirkung weder gegen das lösliche noch gegen das intracelluläre Pesttoxin; die Versuche von Markl hält Kolle nicht für beweisend, da die quantitative Beziehung von Gift und Gegengift fehlt, wie dies beim Diphtheriegift und -antitoxin sich zeigt, und weil dabei zu geringe Multipla der sicher tödlichen Dosis verwendet wurden, die oft schon durch normales Pferdeserum neutralisiert werden; das normale Pferdesernm hat bei Verwendung von großen Dosen sowohl baktericide und agglutinierende wie giftparalysierende Eigenschaften.

Die seither besprochenen Serumarten wirken in der Hauptsache antitoxisch, d. h. sie übertragen die die Toxine neutralisierenden Antitoxine auf den geimpften Organismus. Das Pestserum wirkt allerdings wohl hauptsächlich baktericid und nur teilweise antitoxisch.

Eine zweite Art von passiver Immunisierung hat man versucht durch Übertragung eines mit spezifisch baktericiden Schutzstoffen hochbeladenen Serums (z. B. Cholera- und Typhusserum). Die baktericiden Sera lassen sich verhältnismäßig leicht herstellen, doch sind die erforderlichen hohen Konzentrationen noch nicht erreicht worden, die für praktische Immunisierungszwecke notwendig sind. Erst durch die neueren Forschungen, insbesondere von Ehrlich auf dem Gebiete der Immunitätslehre sind wir über den Mechanismus der Wirkung der baktericiden Sera genauer orientiert worden. Wie früher auseinandergesetzt (S. 38) kommt die Wirkung dieser Serumarten durch ein Zusammenwirken des in dem eingeimpften Immunserum enthaltenen spezifischen Immunkörpers (Amboceptor) und des vom Körper des Impflings stammenden Komplementes zu stande, welche beide vereinigt die in die Blutbahn

eingedrungenen Bakterien vernichten. Die Wirkung ist nur dann gesichert, wenn in genügender Menge zu dem Immunkörper passendes Komplement vom Körper geliefert wird. Das Immunserum ist wohl reich an Immunkörpern, aber arm an Komplementen, und diese gehen beim längeren Stehen zu Grunde. Ein Zusatz von frischem komplementhaltigem Serum ist für die Praxis aussichtslos, da bei der Unbeständigkeit der Komplemente nur ganz frisches Serum verwendet werden könnte. Von Wichtigkeit ist es daher, ein Immunserum zu benutzen, dessen Immunkörper sofort nach der Einimpfung die nötige Menge auf ihn passenden Komplementes vorfindet. Man benutzt daher zur Gewinnung des Serums verschiedene Tiere und mischt die Immunsera miteinander. Da die Immunkörper je nach ihrem Ursprung von verschiedenen Tierspecies verschieden sind, so bringt man in einem solchen Serum verschiedenartige Immunkörper gleichzeitig zur Anwendung, von denen voraussichtlich einer im Körper des Behandelten ein passendes Komplement findet.

Wie ferner Untersuchungen zuerst von Denys und van de Velde, dann von Wassermann und Ostertag zeigten, ist die Immunisierung bei gewissen Bakterienarten infolge der komplizierten biologischen Verhältnisse derselben sehr schwierig. Während das Serum eines Tieres, das durch eine Cholera- oder Schweinerotlaufkultur immunisiert wurde, nunmehr nicht nur gegen diese eine oder wenige andere Kulturen von Cholera- und Rotlaufbazillen, sondern gegen alle anderen Stämme der gleichen Bakterienspecies schützt, ist dies bei einer Reihe von Bakterienarten, wie den Streptokokken, dem B. coli und typhi, den Staphylokokken, den Schweineseuchebakterien u. a. nicht der Fall. Bei diesen Bakterien ist, wie die eingehenden Untersuchungen von Wassermann und Ostertag zeigten, das Bakterienprotoplasma nicht eine biologisch einheitliche Masse, sondern setzt sich aus einzelnen Komponenten zusammen. Ganz ähnliche Verhältnisse wurden von Ehrlich bei den Hämolysinen festgestellt. Diese Komponenten können bei einzelnen Bakterienspecies für die verschiedenen Stämme in relativ weiten Grenzen schwanken, so daß hieraus für die einzelnen Stämme dieser Species biologisch wichtige Differenzen entstehen. Bei dem Immunisieren mit derartigen Bakterien löst jeder Komponent im Organismus durch Bindung an seinen Rezeptor einen ihm entsprechenden Immunkörper (Amboceptor) resp. ein ihm entsprechendes Agglutinin aus, so daß

also der im Serum infolge der Immunisierung auftretende gesamte Immunkörper resp. das gesamte Agglutinin sich zusammensetzt aus den einzelnen Immunkörpern resp. Agglutininkomponenten (Ehrlichs Partialimmunkörper). Es ist daher leicht zu verstehen, daß bei gewissen Bakterienspecies, bei welchen die einzelnen Komponenten des Protoplasmas in den verschiedenen Stämmen schwanken, beim Immunisieren mit einem Stamme ein Serum entsteht, dessen Immunkörper wohl auf alle Komponenten dieses Stammes, nicht aber auf die aller anderen Stämme der gleichen Species paßt. Demzufolge wird ein solches Serum gegen einzelne Stämme einer solchen Bakterienspecies, welche eben eine genügende Anzahl gemeinsamer Komponenten besitzen, schützend wirken, gegen die Mehrzahl der anderen Stämme indessen nicht. Virulenzunterschiede sind daran nicht schuld, denn ein Serum, das mit dem stärkst virulenten Schweineseuche-Stamm hergestellt worden war, zeigte gegen eine Reihe auch weniger virulenter Stämme keine Schutzwirkung. Um ein für die Praxis brauchbares Serum zu gewinnen, muß man ein Serum herstellen, dessen Immunkörper zu möglichst vielen Komponenten der betreffenden Bakterienstämme einpaßt. Dies läßt sich praktisch nur in der Art durchführen, daß man Tiere mit einer möglichst großen Anzahl der verschiedensten Bakterienstämme immunisiert. Man erhält so ein polyvalentes oder nach Wassermann besser als multipartial bezeichnetes Serum, das gegen verschiedene Stämme schützt. Die Herstellung eines derartigen Serums ist natürlich sehr mühsam und schwierig.

Jede dieser Methoden wurde bereits praktisch verwertet bei der Herstellung eines Serums gegen Schweineseuche. Das von der Fabrik von Gans in Frankfurt unter der Leitung von Wassermann und Ostertag hergestellte Serum wird in der Weise gewonnen, daß zur Immunisierung möglichst viele und verschiedenartige Stämme von Schweineseuchekulturen benutzt werden, so daß ein polyvalentes Serum gebildet wird. Ein monovalentes Serum, das gegen einen höchst virulenten Stamm Schweineseuche schützte, hatte gegenüber anderen, nicht stärker virulenten Stämmen keine lebensrettende, sondern nur eine schwach den Tod verzögernde Wirkung. Die Resultate in der Praxis ergaben bis jetzt sehr günstige Resultate, und nach Joest scheint mit der Einführung dieses Serums die Serumbekämpfung der Schweineseuche in die richtigen Wege

geleitet. Das andere von der Landsberger Serumgesellschaft unter der Leitung von Schreiber hergestellte Serum (Septicidin) ist eine Mischung von Immunsera verschiedener Tiere, die gegen denselben Bakterienstamm bis zum höchsten Wirkungsgrad vorbehandelt sind. Es können dann die im Organismus vorhandenen verschiedenartigen Komplemente zur Aktivierung des Serums in Wirkung treten. So liefert z. B. das Pferd, welches mit dem Bazillus der Schweineseuche bezw. dem der Geflügelcholera vorbehandelt worden ist, ein kräftiges Serum gegen diese Bakterien; die Wirkung dieses Pferdeserums erhöht sich um das Doppelte, wenn man dasselbe mit einem Immunserum vom Hunde vermischt, der gegen die gleichen Bakterien immunisiert worden ist. Man kann also auf diese Weise den Wert und die Wirkung des Immunserums bedeutend erhöhen. In der Praxis wurden die Impfungen mit dem Schreiberschen Serum mit Erfolg versucht, doch ist ein abschließendes Urteil noch nicht möglich. Auch Heilimpfungen bei Tieren, die im Anfangsstadium der Krankheit standen, scheinen von Erfolg zu sein.

Eine Immunisierung gegen Geflügelcholera gelang Kitt bei Kaninchen in der Weise, daß die Tiere zuerst mit Immunserum von Hühnern, Pferden u. a. geimpft wurden und dann 1—3 Tage später am Ohr mit Kultur oder bakterienhaltigem Blute; das Serum dieser Kaninchen hatte immunisierende Wirkung. Auch bei Pferden wurde durch wiederholte subkutane Einspritzung von Kulturen ein Serum gewonnen, das in der Dosis von 2—5 ccm Kaninchen, Enten, Hühner und Tauben gegen eine die Kontrolltiere in 6—12 Stunden tötende Infektion schützte. Bei Ausbruch der Geflügelcholera ist eine schleunige Schutzimpfung des Bestandes mit solchem Serum zu empfehlen. Von Jess-Piorkowski wird ein Geflügelcholeraserum in den Handel gebracht, das in der Menge von $^1/_2$—4 ccm angewendet werden soll; diese Dosis wird durch die Zuführung der doppelten Menge frischen (komplementhaltigen) Normalserums komplettiert. Auch von den Höchster Farbwerken wird ein Geflügelcholeraserum, ferner ein Schweineseuchenserum („Suisepsin“) und ein Schweinepestserum („Suiferin“) hergestellt.

Wenn auch für die Praxis zunächst nicht verwendbar, so doch theoretisch interessant ist die Beobachtung von Beclère, Chambon et Ménard, daß ein einem vaccinierten Kalbe 14 Tage nach der Impfung entnommenes Serum zu gut wirksamer Vaccinlymphe zugemischt diese des Vermögens beraubt, bei

Verimpfung auf das Kalb Pocken zu erzeugen. Dasselbe Verhalten zeigte das Serum von Menschen 14 Tage nach der Impfung, sowie das von Pockenrekonvaleszenten. Wie Martius fand, ist nach 3 Monaten die Menge dieser antivirulenten Stoffe sichtlich vermindert, aber selbst nach 5 Monaten noch nachweisbar. Das Serum vor langer Zeit, vor 20 Jahren und mehr geimpfter Personen besaß dagegen nicht mehr nachweisbare Antivirulenz. Die Immunität setzt sich aus zwei Phasen zusammen, einer ersten, in welcher das Serum antivirulente Eigenschaften besitzt, und aus einer zweiten, in der das Serum diese Wirkung zwar nicht mehr zeigt, die Haut jedoch noch gegen eine neue Impfung widerstandsfähig ist. In der ersten Phase kann die antivirulente Substanz durch die Placenta hindurch und in das Blut des Fötus übergehen. Darauf soll es beruhen, daß Kinder von Müttern, die während der Gravidität Variola überstanden haben, immun gegen die Impfung sind. Das antivirulente Serum ist sehr widerstandsfähig gegen Licht, Wärme und selbst gegen Fäulnis; es wird durch 30 Minuten lange Einwirkung von 100° C. auffallenderweise nicht zerstört. Leider arbeitet die Methode nicht exakt genug, um mit ihrer Hilfe entscheiden zu können, ob eine Person wirklich noch eines Impfschutzes sich erfreut oder nicht.

III. Kombination der aktiven und passiven Immunisierung.

Bei verschiedenen Tierkrankheiten (Schweinerotlauf, Maul- und Klauenseuche, Rinderpest, Milzbrand) wird eine Kombination der aktiven und passiven Immunisierung mit Erfolg ausgeführt. Das Verfahren besteht darin, daß man gleichzeitig (Simultanmethode) oder innerhalb kurzer Zeit aufeinanderfolgende Impfungen mit Immunserum und virulentem Infektionsstoff macht. Es tritt dadurch ein Impfschutz ein, der mit den Vorzügen der passiven die der aktiven Immunisierung vereinigt, also sofort eintritt, aber trotzdem ziemlich lange anhält; außerdem sind auch die Reaktionen, die sonst infolge der aktiven Immunisierung auftreten, durch die gleichzeitige Seruminjektion gemildert.

Schweinerotlauf.

Emmerich und Mastbaum zeigten schon 1890, daß das Blut und die Gewebssäfte mit Schweinerotlaufbazillen vorbehandelter Tiere immunisierende und kurative Eigenschaften gegen diese Krankheit besitzen. Lorenz stellte dann durch Behandlung von Schweinen und später von Pferden mit Rotlaufkulturen ein stark wirksames Serum her; durch die kombinierte Injektion dieses Immunserums und lebender Rotlaufbazillen wird ein schnell auftretender, ausgiebiger und lange andauernder Impfschutz erzielt.

Bei der Schutzimpfung injiziert man zunächst eine bestimmte Menge eines Schutzserums subkutan, und zwar beträgt die Dosis für je 10 kg Lebendgewicht durchschnittlich 1 ccm, bei größeren Tieren etwas weniger. 3—5 Tage nach der Seruminjektion wird die Kulturinjektion vorgenommen, hiervon beträgt die Dosis je nach dem Lebendgewicht 0,25—1 ccm. Durch diese Seruminjektion und einmalige Kulturinjektion wird ein Impfschutz von etwa 6 Monaten erreicht. Will man längeren Impfschutz, so verabfolgt man nach etwa 12—15 Tagen noch eine weitere Injektion von 0,5—2 ccm lebender Rotlaufkultur. Hierdurch wird ein Impfschutz von mindestens einem Jahr erreicht. Um diesen noch zu verlängern, genügt eine jedes Jahr, etwa im Frühjahr, zu wiederholende Injektion von 1—2 ccm Kultur.

Voges und Schütz, welche die Methode kritisch nachprüften, fanden, daß um die Zeit der zweiten Injektion noch große Mengen von lebenden Schweinerotlaufbazillen nachweisbar waren, und hielten es daher für zweckmäßig, wenn man durch die zweite Impfung einen höheren Grad von Immunität erreichen will, diese erst später, etwa 3—4 Wochen nach der ersten Kultureinspritzung zu machen.

Daß bei der Lorenzschen Methode ein deutlicher Schutz zu stande kommt, beweisen die übereinstimmend günstigen Resultate der Praxis. Nach einer Statistik von Joest und Helfers über 217376 Impfungen in den Jahren 1897—99 verursachte die Impfung in 0,042% der Fälle Rotlauf, und trotz der Impfung fielen später 0,058% der Geimpften an Rotlauf. In Württemberg erkrankten von 12000 im Jahre 1899 nach der Lorenzschen Methode geimpften Schweinen nur 0,07%, trotzdem der Rotlauf fast überall in den betreffenden Gemeinden herrschte. Besonderen Wert zeigte das Verfahren in Schweinebeständen, die bereits vom Rotlauf befallen waren.

Die ursprüngliche Lorenzsche Methode wurde von einigen Seiten dahin modifiziert, daß Serum- und Kulturinjektion gleichzeitig miteinander ausgeführt wurde (Simultanmethode). Auch von anderen Seiten wird ein von Pferden gewonnenes hochwirksames Rotlaufserum in den Handel gebracht, so das „Susserin“ von den Höchster Farbwerken, ferner das polyvalente von der Serumgesellschaft zu Landsberg a. W. Letzteres ist ähnlich wie das Schweineseucheserum ein Gemisch von Immunserum, das von verschiedenen Tierarten (Pferden und Rindern) gewonnen wird. Diese Sera haben auch bei bereits erkrankten Tieren eine nicht unbeträchtliche Heilwirkung (Notimpfung, kurative Impfung). Auch in Frankreich werden Rotlaufimpfungen in großem Maßstabe aus-

geführt. Die Kontrolle dieser Sera auf ihren Wirkungswert wird im Frankfurter Institut in der Weise ausgeführt, daß grauen Mäusen zunächst das zu prüfende Serum in verschiedenen Mengen subkutan und 24 Stunden darauf eine virulente Rotlaufkultur intraperitoneal eingespritzt wird. Der Zeitabstand zwischen Serum- und Kulturinjektion ist nach Marx für ein sicheres und gleichmäßiges Prüfungsergebnis notwendig, da dadurch der Organismus Zeit hat, Komplemente zu bilden, und der durch diese Komplemente aktivierte Immunkörper sofort auf die injizierten Rotlaufbazillen einwirken kann. Um den durch etwaige Virulenzschwankungen der Kultur bedingten Fehler auszuschalten, wird bei jeder Prüfung eine Parallelreihe mit einem Serum von bekanntem Wert, einem Standardserum, angelegt.

Maul- und Klauenseuche.

Eingehende Untersuchungen über die Immunisierung bei Maul- und Klauenseuche wurden von Loeffler und Frosch gemacht. Es zeigte sich, daß der hauptsächlich in der Lymphe aus den Blasen enthaltene Infektionsstoff ein korpuskuläres, aber so kleines Wesen ist, daß dasselbe auch durch die engsten Bakterienfilter hindurchgeht, und daß es mit unseren modernen Instrumenten nicht mehr sichtbar ist. Das Blut maul- und klauenseuchekranker Tiere, die auf der Höhe der Krankheit stehen und stark ausgebildete Blasen besitzen, ist nicht infektiös.

Da die Erfahrung und Versuche gelehrt hatten, daß durch das Überstehen der Krankheit eine natürliche Immunität eintritt, so wurden eine Reihe von Versuchen über künstliche Immunisierung angestellt. Dieselbe gelingt auf verschiedene Weise:

1. durch intravenöse Impfung mit Lymphe, welche durch 12stündiges Erwärmen auf 37° unwirksam gemacht war;
2. durch Impfung mit lange Zeit im Eisschrank konservierter, gleichfalls unwirksam gewordener Lymphe;
3. durch intravenöse Impfung mit einem Gemisch von wirksamer Lymphe und Serum natürlich immuner oder künstlich immunisierter Rinder;
4. durch ein solches Serum allein (passive Immunisierung).

Bei der ersten Methode, welche eine aktive Immunisierung mit stark abgeschwächtem Infektionsstoff darstellt, erwies sich bei der 3 Wochen nach der Schutzimpfung vorgenommenen Infektion mit virulenter Lymphe ein Teil der Tiere als immun, doch waren die Resultate wenig befriedigend, offenbar deshalb, weil die Lymphe in verschiedenen Seuchengängen verschieden virulent ist. Bei dem zweiten, gleichfalls aktiven Immunisierungsverfahren waren sämtliche 3 Wochen nach der Impfung mit hochvirulenter Lymphe nachgeimpften Tiere immun, doch

konnten keine ausgedehnten Erfahrungen über die Dauer dieser künstlichen Immunität gemacht werden; nach einigen Versuchen scheint sie monatelang zu bestehen.

Eingehende Versuche wurden mit der dritten kombinierten Methode, der Einspritzung eines Lymphe-Immunblutgemisches, gemacht. Wenn virulente Lymphe in Mengen von $^1/_{50}$—$^1/_{40}$ ccm mit 1—10 ccm defibrinierten Blutes oder Blutserums von natürlich durchseuchten Tieren gemischt und Versuchstieren in die Blutbahn gespritzt wurde, so erkrankten diese nicht augenfällig und erwiesen sich bei der 3 Wochen später vorgenommenen Kontrollimpfung größtenteils immun. Es zeigte sich aber, daß wiederholt Erkrankungen infolge der Schutzimpfung eintreten, und zwar namentlich dann, wenn die Serum-Lymphemischung unmittelbar nach ihrer Herstellung eingespritzt wurde. Als Ursache hierfür wurde wieder die Verschiedenheit der Virulenz der benützten Lymphe erkannt. Die Virulenz der Lymphe in den verschiedenen Seuchengängen ist eine verschiedene; ferner tritt, wenn die Lymphe von Tier zu Tier derselben Species im Laboratorium fortgezüchtet wird, allmählich eine Abnahme der Virulenz ein. Dagegen bleibt die Virulenz erhalten, wenn man abwechselnd von Kalb auf Schwein und von Schwein auf Kalb die Übertragung vornimmt.

Durch lange fortgesetzte Injektion von langsam steigenden Mengen virulenter Lymphe gelang es Loeffler, Frosch und Uhlenhuth ein Immunserum zu erzeugen, das auch stark wirksame Lymphe unschädlich machte.

Ein Gemisch von solchem Serum und Lymphe wurde unter dem Namen „Seraphthin“ von den Höchster Farbwerken in den Handel gebracht. Zu Schutzimpfungszwecken bei Rindern und Schweinen wurden je nach dem Gewicht 10—20 ccm des Immunserums, daneben je $^1/_{50}$ ccm Lymphe injiziert. Versuche im großen mit diesem Präparat ergaben anfangs günstige Resultate, bald aber kamen Erkrankungen der Tiere nach der Impfung vor, weshalb die Ausgabe des Präparats sistiert wurde. Die Ursache lag wiederum in der verschiedenen Virulenz der Lymphe. Die aus einem frischen Seuchenausbruch stammende Lymphe war von so hervorragender Virulenz gewesen, daß selbst das hochwirksame Serum ihre krankmachende Wirkung nicht aufzuheben vermocht hatte. Nach vielen Versuchen gelang es, einen feststehenden Maßstab für die Virulenz der Lymphe zu gewinnen, und zwar in dem Ferkel; dasselbe geht nämlich meist nach Einspritzung von $^1/_{10}$ ccm Lymphe an Intoxikation in 26 Stunden zu Grunde. Wie erheblich die Schwankung der Virulenz aber sein kann, geht daraus hervor, daß von manchen Lymphsorten $^1/_{20}$—$^1/_{50}$ ccm Ferkel tötete, während andere Lymphsorten wieder weit weniger virulent waren. Die Dosis Lymphe, die im stande ist, ein Tier zu töten, ist der Maßstab für die Virulenz

der Lymphe. Der Wert eines Serums wird dadurch bestimmt, daß man die tödliche Dosis Lymphe mit verschiedenen Mengen Serums mischt und jedes Gemisch einem Tiere einspritzt. Die schützende Wirkung des Serums ist bei getrennter Einspritzung von Serum und Lymphe eine sehr viel geringere, als wenn Serum und Lymphe gemischt injiziert werden.

Bei der passiven Immunisierung mit Serum allein hält der Schutz nur etwa 2—3 Wochen an; für die praktische Anwendung ist also derselbe zu kurz und die Impfung daher zu teuer. Loeffler und Uhlenhuth erklären daher selbst die Impfung für Rinder als unmöglich, empfehlen dagegen dieselbe bei Schafen und Schweinen, was aber für die Praxis bedeutungslos ist. Das Schutzimpfungsverfahren gegen Maul- und Klauenseuche ist daher zur Zeit noch nicht verwertbar.

Rinderpest. Pferdesterbe.

R. Koch fand 1896 bei seinen Experimentalstudien in Südafrika über Rinderpest, deren Erreger bis jetzt nicht bekannt ist, daß das Blutserum von Rindern, die die Rinderpest überstanden haben, eine deutlich immunisierende Wirkung besitzt. Aber diese Eigenschaft ist nur gering, denn es sind 100 ccm solchen Serums nötig, um ein Tier gegen die Infektion mit einer kleinen Dosis Rinderpestblut zu schützen. Außerdem ist diese Immunität nur eine passive und kann also nur von kurzer Dauer sein. Für die Schutzimpfung im großen ist daher ein solches Serum für sich nicht zu gebrauchen. Dagegen gelang es, mit der Galle von an Rinderpest gestorbenen Rindern andere Tiere für längere Zeit zu immunisieren. Nach einer einzigen Injektion von 10 ccm Galle tritt am 10. Tage Immunität ein, die mehrere Monate, unter Umständen jahrelang bestehen bleibt. Diese Immunisierung ist, wie schon früher erwähnt, als eine aktive aufzufassen, da in der Galle der an Rinderpest erkrankten Tiere virulente Infektionserreger vorhanden sind. Die Galleimpfung hat den Nachteil, daß der Impfschutz erst etwa eine Woche nach der Injektion eintritt und bereits nach 4—6 Monaten meist wieder völlig verloren geht; ein weiterer Nachteil ist der, daß für die Gewinnung der zur Immunisierung von 100 Rindern nötigen Gallenmenge 3 bis 7 Rinder geschlachtet werden müssen.

Eine andere Immunisierungsart ist die Kombination von Serum und virulentem Rinderpestblut. R. Koch konnte durch Injektion einer solchen Mischung Tiere so weit immunisieren, daß sie nach 14 Tagen eine Injektion mit vollvirulentem Rinderpestblut ertrugen. Kolle und Turner nahmen diese Untersuchungen weiter auf; sie immunisierten Rinder, welche die Rinderpest überstanden hatten, durch subkutane Injektionen von Rinderpestblut und steigerten die Immunität durch Einspritzung immer größerer Mengen, von 10 ccm beginnend bis schließlich zu 4000 ccm. Von diesen hochimmunisierten Tieren konnte ein Serum gewonnen werden, von dem geringe Dosen ein Tier auf 14 Tage bis 3 Wochen völlig gegen jede Infektion schützten und sogar in den Anfangsstadien der Krankheit heilende Effekte erzielten. Durch gleichzeitige Injektion eines solchen Immunserums (10—30 ccm) und virulentem Rinderpestblut 0,5—1 ccm (Simultanmethode) läßt sich ein sofort auftretender und dabei langdauernder Schutz erzielen; die Injektion von Serum und Rinderpestblut erfolgt räumlich getrennt an verschiedenen Körperstellen. Wichtig ist die vorherige Wertbestimmung des Serums. Die Impfverluste betrugen kaum 1%. Das Serum kann durch Zusatz von 0,5% Karbolsäure jahrelang haltbar gemacht werden. Infolge der Injektion bekommen die Tiere eine leichte, in Genesung übergehende Erkrankung an Rinderpest. Das Blut erweist sich als hochgradig infektiös, wenn es andern Tieren eingespritzt wird, und erzeugt dort eine tödliche Krankheit. Das Rinderpestserum, welches sicher nicht antitoxisch ist, kann also auch nicht bactericid sein; nach Kolle verhindert es nur, daß die lebenswichtigen Organe von den Rinderpesterregern zerstört und vergiftet werden. Die Kolle-Turnersche Methode hat sich in Südafrika sehr gut bewährt und ist auch neuerdings in Indochina, in Rußland, in Britisch-Indien und in der Türkei in großem Maßstabe und mit sehr günstigem Erfolge zur Ausführung gelangt. Von den ersten 9077 in Südafrika geimpften Tieren starben nur 128 = 1,4% später an Rinderpest.

Dasselbe Prinzip wird bei der von R. Koch angegebenen Immunisierung gegen Pferdesterbe angewendet. Zunächst wird die Immunität von Tieren, die durch das Überstehen der Krankheit eine natürliche Immunität erworben haben, also gesalzen sind, durch Injektion von virulentem Blut kranker Tiere höher getrieben. Die Impfung erfolgt durch Injektion von dem Serum solcher immunisierten Tiere und

virulentem Blut; es entsteht eine leichte Erkrankung, die beträchtliche Immunität hinterläßt. Es ist zweckmäßig, das Serum erst 4 Tage nach der Blutinjektion zu geben, damit der Organismus Zeit hat, sich selbst gegen die eingedrungenen Erreger zu wehren; dadurch wird eine wesentlich höhere Immunität erreicht.

Milzbrand.

Die Gewinnung eines wirksamen Milzbrandserums wurde von verschiedenen Seiten angestrebt, so u. a. von Sclavo und Marchoux. Durch entsprechende Vorbehandlung mit Milzbrandkulturen wollten diese Forscher ein Serum hergestellt haben, von dem schon geringe Mengen (1—2 ccm) Kaninchen mit Sicherheit gegen eine sonst tödliche Infektion schützten.

Sobernheim erreichte durch Vorbehandlung von Tieren (Pferde, Rinder, Schafe) mit zunächst abgeschwächten, dann vollvirulenten Kulturen ein Serum, welches andere Tiere gegen sicher tödliche Mengen Milzbrandkultur schützte. Dabei erwies sich der Infektionsmodus als belanglos, indem die immunisierende Wirkung gegenüber der Verfütterung von Milzbrandsporen sich ebenso zuverlässig bewährte, wie gegenüber der subkutanen Verimpfung der Bakterien. Neben dieser passiven Immunisierung ergab die kombinierte aktive und passive Impfung günstige Resultate und zwar eine Mischung von Milzbrandserum mit einer leicht abgeschwächten, etwa an Virulenz dem Pasteurschen Vaccin II gleichkommenden Milzbrandkultur. Die Einspritzung erfolgt getrennt. Versuche im großen an Rindern und Schafen ergaben günstige Resultate. Das Serum allein hatte immunisierende und auch eine gewisse heilende Wirkung. Die kombinierte Impfung wurde an etwa 75000 Tieren, hauptsächlich an Rindern, ausgeführt und von den Tieren ohne irgend welche erhebliche Gesundheitsstörungen ertragen. Die Methode verleiht bei fast völliger Ungefährlichkeit einen sehr starken und dauerhaften Impfschutz (etwa 1 Jahr). In Gegenden, wo der Milzbrand herrschte, gelang es mit Hilfe der Impfung der Seuche rasch Herr zu werden. Die Prüfung des Milzbrandserums, das im großen von der chemischen Fabrik Merck, Filiale Halle a. S., hergestellt wird, erfolgt an Kaninchen und Schafen. Für Rinder und Pferde beträgt die Serumdosis 5, für Schafe 4 ccm, die Kulturdosis 0,5 bis 0,25 ccm. Die Methode hat vor der Pasteurschen Impfung den Vorteil, daß sie an einem

Tage ausgeführt werden kann und nicht wiederholt zu werden braucht; da ferner stärkere und wirksamere Kulturmengen als bei den Pasteurschen Vaccins verimpft werden, so wird eine stärkere Intensität und längere Dauer des Impfschutzes erzielt. Die reine Serumimmunisierung kommt in Betracht, wenn man rasch, aber nicht für längere Dauer Schutz zu schaffen sucht z. B. in Beständen, in denen der Milzbrand bereits ausgebrochen ist. Ferner wurde das Milzbrandserum allein auch zur Heilung kranker Tiere benutzt.

Rauschbrand.

Kitt zeigte, daß sich bei einer Reihe von Tieren ein Immunserum gegen Rauschbrand gewinnen läßt durch intravenöse oder subkutane Injektionen von Rauschbrandfleischsaft. Das Serum der so behandelten Tiere, namentlich der Schafe, schützte in Mengen von 5 ccm gegen eine sonst tödliche Dosis virulenten Fleischsaftes. Arloing sowie Leclainche-Vallée zeigten die Möglichkeit einer kombinierten Immunisierung mittelst Injektion von Rauschbrandserum und 4—5 Tage später einer durch 3 Stunden auf 70° erhitzten Reinkultur. Das Serum wurde an Pferden durch intravenöse Injektion von lebenden Kulturen gewonnen. Von 447 mit der kombinierten Methode immunisierten Tieren ging kein einziges an Impfrauschbrand zu Grunde, natürlich sind aber vor der Einführung in die Praxis noch ausgedehnte Probeversuche notwendig. Das Serum kann nach Kitt auch therapeutische Wirkung ausüben, bei intravenöser Injektion noch 9 Stunden nach der Infektion, aber nicht mehr nach 12 Stunden.

Graßberger und Schattenfroh fanden, daß der Rauschbrandbazillus in Bouillon mit Zusatz von gärfähigen Substanzen ein sehr starkes Toxin bildet, von dem schon 0,0005—0,001 ccm Meerschweinchen töten; nach der Injektion entsteht nach wenigen Stunden eine rasch zunehmende Schwellung mit ausgebreiteten Hämorrhagien und blutig-serösem Ausfluß aus Mund und Nase. Der Tod erfolgt unter Krämpfen. Durch Behandlung von geeigneten Versuchstieren, namentlich Rindern, wurde ein Serum gewonnen, das in der Menge von 0,025 ccm die tödliche Giftdosis neutralisierte. Mit einem unschädlichen neutralen Gemisch von Toxin und antitoxischem Serum gelang eine aktive Immunisierung von Schafen und Rindern. Die mit dem Gemisch behandelten Tiere erwiesen

sich monatelang giftfest und bildeten sogar mäßige Mengen von Antitoxin in ihrem Blute, ein Beweis, daß es sich um eine wirkliche aktive Immunisierung handelte. Damit ist bewiesen, daß eine mit Antitoxin abgesättigte Toxin-Antitoxinverbindung nicht immer für den Körper indifferent ist, sondern eine Reaktion auslösen kann; allerdings war die Antitoxinproduktion der mit dem Gemisch behandelten Tiere eine sehr mäßige und konnte erst durch nachträgliche Toxininjektionen wesentlich gesteigert werden. Die Frage, ob die mit dem Gemisch geimpften Tiere auch gegen Rauschbrandinfektion, also gegen die Bakterien, immun werden, konnte wegen der Schwierigkeit der Kontrolle vorläufig nicht sicher entschieden werden; Versuche unter natürlichen Bedingungen wurden bereits begonnen; bis jetzt gelang es, 280 Rinder gegen den Weiderauschbrand zu schützen, indem keines der auf gefährlichen Rauschbrandalpen sonnenden Tiere zu Grunde ging.

Jequiritol und Jequiritol-Serum.

Als eine Art von kombinierter Immunisierung ist die von Roemer in die Augenheilkunde eingeführte Behandlung mit Jequiritol anzusehen. Schon früher wurde das Jequirity-Infus zur Behandlung des Trachoms angewandt, doch wegen der dabei auftretenden heftigen Entzündungen wieder verlassen; man hatte die Wirkung nicht in der Hand. Wie bereits früher erwähnt, gelang es Ehrlich, gegen das Alkaloid der Jequiritybohne, das Abrin, Tiere zu immunisieren und so ein Antiabrin-Serum herzustellen, welches die Wirkung des Abrins neutralisiert; man kann also mit Hilfe eines solchen Serums die Abrinwirkung nach Belieben ganz oder teilweise aufheben. Wie Roemer zeigte, ist dies auch bei der konjunktivalen Einträufelung der Fall. Die Wirkung des Serums läßt sich sehr schön am Kaninchen demonstrieren; träufelt man einem Kaninchen eine starke Dosis Jequiritol in das Auge, so kommt es zu einer enormen Schwellung der Lider und krupösen Konjunktivitis; wird eine Mischung derselben Giftdosis mit Jequiritolserum in die Konjunktiva geträufelt, so tritt keine Spur einer Reizung auf.

Für die praktische Anwendung beim Menschen wird von der Firma Merck in Darmstadt das Jequiritol, ein sehr reines Jequiritygift von stets gleichem Wirkungswert und steriler Beschaffenheit, hergestellt. Das Prinzip der Behandlung ist eine konjunktivale aktive

Jequirity-Immunisierung. Man stellt zunächst an dem zu behandelnden Auge die therapeutische Anfangsdosis fest, d. h. die niedrigste Jequiritoldosis, bei der das Auge beginnt zu reagieren. Ist die erste Entzündung in einigen Tagen abgeklungen, so verträgt das so behandelte Auge eine höhere Dosis Jequiritol, und mit der Anzahl der entzündlichen Reaktionen nimmt die Immunität zu, bis zuletzt die stärksten Jequiritoldosen wirkungslos vom Auge vertragen werden. So wird in 4—6tägigen Intervallen mit der Jequiritoldosis Schritt für Schritt gestiegen und die Entzündung so oft erneuert, als dies für die Beseitigung trachomatöser Veränderungen (Pannus, Hornhauttrübungen etc.) wünschenswert und möglich ist. Sobald eine Entzündung 24 Stunden nach der Jequiritoldosis zu stark erscheint, werden vom Jequiritol-Serum mehrere Male am Tage einige Tropfen in das entzündete Auge eingeträufelt; auf diese Weise kann man die Entzündung koupieren oder mildern. Bei langsamer Steigerung des Jequiritols wird man mit der konjunktivalen Serumeinträufelung auskommen, so daß man nur ausnahmsweise zur subkutanen Injektion wird schreiten müssen.

Pest.

Kolle und Otto zeigten, daß Meerschweinchen, denen gleichzeitig 2—3 ccm hochwertiges Pestserum zusammen mit einer kleinen Menge abgeschwächter Pestkultur eingespritzt wurden, ebenso gegen die vollvirulenten Infektionserreger immunisiert werden können wie Tiere, die mit abgeschwächten Erregern allein vorbehandelt waren.

Eine kombinierte Immunisierung mit abgetöteten Kulturen und Serum wurde von Shiga, sowie von Besredka versucht.

Zur Herstellung des Impfstoffes nach Shiga werden von einer 3tägigen Agarkultur die ganzen Kolonien = 3 Ösen abgeschabt, im Mörser zerrieben und in physiol. Kochsalzlösung aufgeschwemmt, so daß 1 ccm 1 Öse enthält. Die Aufschwemmung wird 30 Minuten lang auf 60° C. erwärmt, Karbolsäure bis 0,5 % zugesetzt und 24 Stunden stehen gelassen. Um die infolge der schweren Resorbierbarkeit der Bakteriensubstanz eintretende hochgradige Infiltration zu vermeiden, wird zum Impfstoff Pestserum in der gleichen Dosis zugesetzt. Bei der ersten Impfung wird Impfstoff und Immunserum āā 0,6—1,0 ccm eingespritzt; nach einigen Tagen, wenn die Reaktion verschwunden ist, folgt die zweite Impfung mit Impfstoff allein

und zwar 0,6—1,0 ccm. Bei sämtlichen Geimpften war die lokale und allgemeine Reaktion ganz leicht. Je nach dem Grade der Gefährlichkeit empfiehlt Shiga noch größere Dosen des Impfstoffes zu geben oder dreimal mit steigender Dosis zu impfen. Der Impfstoff wurde bei der Epidemie in Kobe und Osaka 1899 bei 47 Personen verwendet; keine erkrankte an Pest.

Der Impfstoff nach Besredka ist eine Mischung einer Aufschwemmung einer 1 Stunde auf 60° erhitzten Pestkultur in physiolog. Kochsalzlösung mit Pestserum; dadurch werden die Pestbazillen agglutiniert und sinken zu Boden. Diese agglutinierten Bakterien werden von den Resten des ihnen noch anhaftenden Serums durch mehrfaches Auswaschen mit physiol. Kochsalzlösung befreit. Mit den so gewaschenen agglutinierten Bakterien konnte bei Tieren eine aktive Immunität von langer Dauer (bis zu 5 1/2 Monaten) erzielt werden, die angeblich bereits nach 48 Stunden eintrat; die Empfänglichkeit der behandelten Tiere war in der Zeit bis zum Eintritt der Immunität nicht erhöht. Die Impfung mit diesen „Serumvaccins“ rief keinerlei stürmische oder beängstigende Krankheitserscheinungen hervor, und es traten im Blute der geimpften Tiere reichlich spezifische Antikörper auf. Diese Serumvaccins sind nach B. lange Zeit wirksam und haltbar. Auch für die Immunisierung gegen Typhus und Cholera hat Besredka solche Impfstoffe vorgeschlagen, doch ist die praktische Brauchbarkeit noch nicht erprobt.

IV. Blutserumtherapie.

Wie wir gesehen haben, besitzt das Blutserum hochimmunisierter Tiere die Eigenschaft, Tiere gegen eine nachfolgende Infektion sofort nach der Einverleibung für eine gewisse Zeit zu schützen. Außerdem kann aber mit einem solchen Serum, wie v. Behring mit seinen Mitarbeitern Wernicke, Kitasato und Knorr bei seinen grundlegenden Versuchen zeigte, unter günstigen Bedingungen auch bei vorausgegangener Infektion eine günstige Beeinflussung, also eine Heilung, erzielt werden. Bei dieser spezifischen Heilung wird also einem bereits erkrankten Organismus rasch gegenüber den in seinem Organismus befindlichen Bakterien und Bakteriengiften Schutz verliehen und sogar unter Umständen das bereits verankerte Gift wieder gelockert und entrissen. Man bedarf aber hierzu einer ungleich größeren Menge des Serums als zum vorherigen Schutz gegen dieselbe Giftmenge; ferner sind, je später nach der Intoxikation oder Infektion die Behandlung begonnen wird, desto größere Serummengen erforderlich, um das Tier noch zu retten, bis endlich ein Stadium eintritt, bei dem es auch mit den größten Serummengen nicht mehr gelingt, das Leben zu erhalten. Ein Erfolg ist nur dann zu hoffen, wenn noch nicht zu lange Zeit nach der Infektion vergangen ist. Dies zeigte Kitasato an Heilversuchen bei Tetanus von Mäusen. Wurden Mäuse mit Tetanussporen geimpft und gleichzeitig mit 0,1 ccm Serum behandelt, so zeigte sich bei keinem der Tiere irgend ein tetanisches Symptom. Wurde die Seruminjektion erst 24 Stunden nach der Tetanusinfektion gemacht, so bekamen sämtliche Tiere trotz der Einspritzung von je 1 ccm Serum 3 Tage hintereinander, also zusammen von 3 ccm, deutliche tetanische Erscheinungen, die allerdings viel leichter waren als die von unbehandelten Kontrollmäusen. Wurde endlich das Serum erst 48 Stunden nach der

Infektion, also zu einer Zeit, wo bereits deutliche tetanische Erscheinungen vorhanden waren, eingespritzt, so starb ein Teil der mit 2 ccm Serum behandelten Tiere, und auch die mit 3 ccm behandelten zeigten noch wochenlang Tetanussymptome und erholten sich erst nach Monaten wieder vollständig. Diese Versuche beweisen, daß die Wirkung des Serums um so unsicherer wird, je längere Zeit das Gift bereits in den Körper aufgenommen wurde. Ferner erhellt daraus die für die Praxis der Serumtherapie ungemein wichtige Tatsache, daß um so weniger Serum erforderlich ist, je früher die Behandlung nach der Infektion eintritt. Es ergibt sich also eine ganz wesentliche Differenz zwischen der immunisierenden und der heilenden Serumdosis, und letztere ist ebenfalls je nach dem Eintritt des Beginns der Behandlung verschieden. Stets braucht man aber große Mengen Antitoxin, und es ist daher für therapeutische Zwecke noch mehr als für die Immunisierung notwendig, möglichst hochwertiges Serum zu verwenden.

Auch bei der Serumtherapie sind bis jetzt die antitoxischen Sera praktisch wertvoller als die spezifisch baktericiden, doch lassen die Forschungen der neuesten Zeit hoffen, daß auch diese Sera therapeutisch verwertet werden können.

Diphtherie.

Wie v. Behring und Wernicke in ihren im Jahre 1892 erschienenen Arbeiten über die Wirkung des Diphtherieserums bereits hervorhoben, sind die zur erfolgreichen Behandlung von vorher diphtherieinfizierten Meerschweinchen erforderlichen Serummengen um so größer, je später nach der Infektion die Behandlung eingeleitet wird. „Bei solchen Infektionen, an welchen Meerschweinchen nach 3—4 Tagen zu Grunde gehen, wurde sofort nach der Infektion das $1^1/_2$—2fache derjenigen Dosis zur glatten Heilung gebraucht, die zur einfachen Immunisierung gereicht hatte; acht Stunden nach der Infektion mußten wir das 3fache nehmen, und wenn wir erst nach 24—36 Stunden die Behandlung begonnen haben, so mußten wir — refracta dosi — bis zum 8fachen steigen.“ Wie wir sehen werden, sind die Verhältnisse für die Behandlung des diphtheriekranken Menschen dieselben.

v. Behring und Wernicke beobachteten die heilende Wirkung des Diphtherieserums zunächst an Meerschweinchen, denen subkutan mittlere Dosen

Diphtheriegift injiziert worden waren. Hierbei ist der Verlauf des Krankheitsprozesses ein subakuter, es bildet sich nach 24 Stunden an der Injektionsstelle ein Ödem, das allmählich in ein derbes fibrinöses Exsudat übergeht. Wird das Meerschweinchen 24 Stunden nach der Gifteinverleibung mit Serum behandelt, so wird der lokale Prozeß zum Stillstand gebracht. Das Infiltrat stößt sich ab, und das Tier kommt langsam zur Genesung. In noch späteren Stadien der Erkrankung schützt meist eine Seruminjektion nicht vor dem Tode, sondern sie schiebt denselben nur um einige Zeit hinaus. Im ersten Falle war die Antitoxin-Zufuhr noch im stande, sowohl die lokalen Erscheinungen zu beeinflussen als das im Kreislauf befindliche Gift unschädlich zu machen und die noch nicht ergriffenen Zellen vor der Einwirkung des Giftes zu schützen. Im anderen Falle war dagegen von großen Zellkomplexen schon so viel Gift aufgenommen, daß dieselben durch das nachträglich einverleibte Antitoxin nicht mehr beeinflußt werden konnten. Offenbar kann also das Diphtherieserum keine reparative Einwirkung auf bereits pathologisch veränderte Zellen ausüben.

Sehr deutlich ist die Beeinflussung des diphtherischen Prozesses durch das Serum an Meerschweinchen zu beobachten, bei denen eine echte Oberflächen-Diphtherie auf Schleimhäuten durch Impfung von virulenten Diphtheriebazillen in die Scheide, am Ohr oder in die Luftröhre erzeugt worden war. Die Meerschweinchen gehen an dieser Infektion nach einigen Tagen zu Grunde. Dagegen erfolgt, wie Roux und Martin zeigten, bei genügenden Serumgaben ($^1/_{10000}$ — $^1/_{1000}$ des Körpergewichts) Heilung unter Abstoßung der gebildeten Pseudomembranen. Auch Henke erhielt bei Heilversuchen bei der Meerschweinchendiphtherie günstige Resultate, doch durfte mit der Behandlung nicht länger als 20 Stunden nach der Infektion gewartet werden. Mit Serum vorbehandelte Tiere bekamen keine sichtbare diphtheritische Erkrankung, bei ungenügender Vorbehandlung mit Serum entstand die Krankheit später oder verlief leichter, die Tiere aber starben doch nach einigen Monaten. Viel geringer waren hingegen die Erfolge, wenn gleichzeitig mit den Diphtheriebazillen Streptokokken eingeimpft wurden. Dann gelang es nur schwer, der stürmisch auftretenden Krankheit Herr zu werden, und wenn die Behandlung nicht schon in den ersten 6—8 Stunden nach der Mischinfektion einsetzte, so erlagen die Tiere immer.

Doenitz stellte die Grenzen der Wirksamkeit des Diphtherieheilserums fest; insbesondere suchte er zu ermitteln, ob und inwieweit dieses Serum im stande ist, das schon gebundene Gift zu lockern und aus seinen Verbindungen auszutreiben. Hierzu wurde Kaninchen die 7fach tödliche Giftdosis intravenös injiziert und dann nach gewissen Zeitintervallen Antitoxin gleichfalls intravenös einverleibt. Die Tiere konnten 10 Minuten nach der Einverleibung dieser Giftdosis, aber nicht mehr 15 Minuten danach, durch die entsprechenden Serummengen gerettet werden, nach 15 Minuten ist also sicher die einfach tödliche Giftdosis bereits gebunden. Doch ist um diese Zeit diese Bindung eine so lockere, daß durch größere

Serummengen das gebundene Gift den Zellen wieder entrissen werden kann. Dieser Zustand dauert je nach dem Grade der Vergiftung verschieden lange; bei einer sehr schwachen Intoxikation mit der $1^1/_2$fachen tödlichen Dosis können Tiere noch nach 6—8 Stunden gerettet werden, während für die 7fache Vergiftung schon nach 1—$1^1/_2$ Stunden, für die 15fache nach 30 Minuten und für die 60fache sogar nach 7 Minuten der Zeitpunkt der festen und unlöslichen Giftbindung erreicht war, so daß diese auch durch große Serummengen nicht mehr gesprengt werden konnte und die Tiere nicht mehr am Leben zu erhalten waren. Die Heilerfolge des Diphtherieserums beim Menschen lassen sich dadurch erklären, daß zu der Zeit, in der die Diphtherie deutlich in die Erscheinung tritt, noch nicht eine einfach tödliche Giftdosis fest gebunden ist. Je länger aber der Prozeß besteht, um so mehr und um so fester wird Gift gebunden, um so größere Antitoxinmengen sind dann auch zur Erzielung einer Heilwirkung notwendig. Schließlich kommt aber ein Zeitpunkt, in dem eine Heilung durch größere Serummengen nicht mehr möglich ist. Bei der Diphtherie treten aber die lokalen Erscheinungen verhältnismäßig früh zu Tage, so daß die Serumbehandlung beginnen kann, ehe die Giftwirkung zu lang bestanden hat; es gelingt also noch einen großen Teil des sich weiter bildenden zirkulierenden Giftes abzufangen und unschädlich zu machen.

Für die Anwendung des Diphtherieheilserums in der Praxis ist es nach diesen experimentellen Untersuchungen von prinzipieller Bedeutung, daß anfangs sofort große Dosen auf einmal gegeben und dieselben nicht in kleineren Einzeldosen verzettelt werden und daß möglichst früh injiziert wird. Von der Berücksichtigung dieser zwei Momente hängt, wie Tierversuche und praktische Erfahrung übereinstimmend ergeben haben, wesentlich der Erfolg ab. Man spritzt daher bei ausgebrochener Diphtherie, ohne erst etwa das Resultat der vorzunehmenden bakteriologischen Diagnose abzuwarten, sogleich 1000 I.-E. ein. Je früher die Einspritzung erfolgt, um so sicherer ist die lebensrettende Wirkung des Serums. In schweren und ganz schweren Fällen sind sofort 1500—3000 I.-E. einzuspritzen und sogar die Dosis eventuell noch zu wiederholen, da auch in solchen Fällen große Dosen Antitoxin noch Wirkung entfalten können. Wernicke hat in verzweifelten Fällen 10000 I.-E.

mit Erfolg eingespritzt. Man kann diese Dosen ohne Bedenken verwenden, da das Antitoxin eine völlig unschädliche Substanz ist und niemals Schaden stiften kann. Durch die hochwertigen Sera, welche 500 I.-E. und darüber in 1 ccm Serum enthalten, sind jetzt die zur Einspritzung notwendigen Serummengen ganz gering (2 bis 3 ccm). Die öfters beobachteten Nebenwirkungen bei der Injektion (Ausschläge, Gliederschmerzen) kommen einzig und allein vom Serum (normales Serum macht dieselben Erscheinungen) und niemals von den darin enthaltenen Antitoxinen her.

Die Einspritzung des Serums hat unter allen Kautelen der Asepsis subkutan mittelst einer leicht sterilisierbaren Spritze zu erfolgen, und zwar eignet sich hierzu am besten die Haut an den Seitenteilen des Bauches oder am Oberschenkel. In dringenden Fällen kann man die Injektion intravenös machen, was die Resorption sehr beschleunigt. Vor der Injektion überzeugt man sich, ob das Serum nicht verdorben ist; es muß klar oder wenig opalisierend sein, darf aber keine wolkige Trübung zeigen.

Die Erfolge der Diphtherieserumbehandlung lassen sich rein statistisch nach der Beeinflussung der Mortalität und dann nach den klinischen Beobachtungen über den Verlauf der Erkrankung beurteilen.

Einfluß auf die Mortalitätsziffer. Aus den zahlreichen umfangreichen Statistiken läßt sich eine deutliche Abnahme der Mortalität nicht verkennen.

Die erste von Ehrlich, Wassermann und Kossel veröffentlichte Statistik umfaßt 233 Kinder mit 28% Mortalität, die von Katz und Aronson 255 mit 12,1%. Eine von Roux-Martin-Chaillou publizierte Statistik umfaßt 448 Kinder mit 24,5% Todesfällen. In kurzer Zeit folgten von den verschiedensten Krankenhäusern größere Statistiken, die ein Herabgehen der Mortalität ersehen ließen. So sank dieselbe nach Baginsky (Kaiser Friedrich-Kinderkrankenhaus in Berlin)

bis zum	2.	Lebensjahre	von 52	auf	17%
vom	2.— 4.	„	„ 37	„	17 „
„	6.— 8.	„	„ 27	„	11 „
„	8.—10.	„	„ 19	„	5 „
„	10.—12.	„	„ 19	„	4,1 „

Ähnliche Resultate wurden aus allen Krankenhäusern der ganzen Welt berichtet; so betrug die Sterblichkeit seit der Serumbehandlung gegen früher nach Roux 26 : 50%, nach Heubner 21,1 : 44,8%, Baginsky 15,6 : 48,4%, Ranke 18,8 : 57%, Widerhofer 24 : 44%, Vierordt 14,6 : 37—50%, Monti 22 : 34%, Ganghofner 12,7 : 48% usw. Allerdings wurde von anderer Seite kein so auffallender Rückgang beobachtet. So war nach den Erfahrungen von Sörensen die Mortalität der mit und der ohne Serum behandelten Fälle dieselbe. In der

Mehrzahl der Veröffentlichungen ist jedoch ein Sinken der Diphtherie-Sterblichkeit um 20% und mehr vermerkt.

Um Gesamtübersichten über die statistischen Ergebnisse der Diphtherieserumbehandlung zu erhalten, wurden von verschiedenen Seiten Sammelforschungen angestellt, so von dem K. Gesundheitsamte, der preußischen Serumkontrollstation und der Redaktion der deutschen medizinischen Wochenschrift; diese umfaßte im ganzen 10312 Fälle, davon waren 5833 mit, 4479 ohne Serum behandelt; bei ersteren betrug die Sterblichkeit 9,6%, bei letzteren 14,7%. Die Sammlung der Kontrollstation erstreckte sich auf 6626 Fälle, darunter 2460 aus Krankenhäusern und 4166 aus der Privatpraxis; das Gesamtergebnis war eine Mortalität von 12,9%. Die Sammelforschung des K. Gesundheitsamtes umfaßte 204 Krankenhäuser Deutschlands und erstreckte sich auf die Zeit vom April 1895 bis März 1896. Von 9581 Behandelten starben 1489 = 15,5%. Die große Statistik von Siegert umfaßt über 42000 Fälle, darunter 37000 operierte Larynxstenosen, also schwerste Erkrankungen; von 17637 operierten Fällen in der Vorserumperiode starben 10701 = 60,55%, dagegen von 13524 mit Serum behandelten Fällen nur 4828 = 35,70%. Sämtliche in Kliniken behandelten Diphtheriefälle hatten in der Vorserumperiode 1890—93 eine Mortalität von 37,4%, in der Zeit von 1894—98 nur 16,4%. Ferner nahm die Zahl der Operationen an sich in der Serumzeit außerordentlich ab. Auch im Ausland wurden derartige Sammelberichte gemacht, so von der American Paediatric Society (5794 Fälle mit 12,3% Mortalität), von Welch (14892 Fälle mit 14,2% Sterblichkeit) u. a.

Gegen die Berechtigung, aus diesen in den Krankenhäusern erzielten Erfolgen einen Schluß auf die Wirkung des Diphtherieheilserums zu ziehen, wurde mehrfach der Einwand erhoben, daß die günstigere Mortalität auf Rechnung der größeren Menge leichter Fälle, welche nur zur Seruminjektion in das Krankenhaus geschickt wurden, zu setzen sei. Dieser Einwand trifft auf die Statistik des Gesundheitsamtes sicher nicht zu, da in dem Jahre 1895—96 das Serum schon überall leicht zu haben war und auch fast allgemein in der Privatpraxis angewandt wurde. Überhaupt wurden von den Gegnern der Serumtherapie die anscheinend günstigen Erfolge lediglich darauf zurückgeführt, daß die Diphtherie im letzten Decennium leichter verläuft als in früheren Zeiten; durch ein zufälliges Zusammentreffen dieser Periode der leichteren Erkrankungen mit der Einführung des Serums sollen diese Erfolge vorgetäuscht werden. Wenn es auch zweifellos richtig ist, daß die schweren Fälle, wie sie früher beobachtet wurden, nicht mehr so häufig sind wie früher, so sammeln sich doch gerade in den Krankenhäusern die schweren Fälle an. In der Statistik des Gesundheitsamtes betrug die Zahl der schweren Fälle 48,5%, ferner hatten 42,6% sämtlicher Fälle bei der Aufnahme Kehlkopfdiphtherie, so daß also die günstige Mortalitätsziffer sicher nicht allein durch die leichten Fälle bedingt war. Auch die Sterblichkeitsziffer der schweren Fälle allein, die 29,4% betrug, ist immer noch wesentlich niedriger als der sonst in den Krankenanstalten ohne Serumbehandlung beobachtete durchschnittliche Prozentsatz. Wir können daher das Absinken der Sterblichkeit nicht auf den milderen Genius epidemicus allein zurückführen.

Sehr wichtig ist eine Sonderung der Fälle nach den Krank-

heitstagen. Nach den Resultaten der Tierexperimente war es schon sehr wahrscheinlich, daß je nach dem Stadium der Erkrankung der Nutzeffekt der Seruminjektion ein verschiedener sein müsse. Die Erfahrungen beim Menschen ergaben dieselbe Tatsache. Die spezifische Wirkung des Heilserums wird um so sicherer, schneller und mit um so kleineren Heilserummengen erreicht, je frühzeitiger die Diphtheriebehandlung eintritt. Dies geht aus einer Reihe von Sammelberichten hervor, von denen hier folgende angeführt seien:

Autor	Summe der Fälle	Sterblichkeit in %	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	Nach dem 6. Tag	Unbekannt
Welch	1489	14,2	2,3	8,1	13,5	19,0	29,3	34,1	33,7	17,6
Hilbert	2428	18,3	2,2	7,6	17,1	23,8	33,9	34,1	38,2	—
Sammelforschung d. American Paediatric Society .	5794	12,3	4,9	7,4	8,8	20,7	35,3	—	—	—
Sammelforschung im österreich. Sanitätswesen .	1103	12,6	8,0	6,6	9,8	25,5	28,8	30,7	21,0	31,8
Sammelforschung des K. Gesundheitsamtes . .	9581	15,5	6,6	8,3	12,9	17,0	23,2	—	26,9	—

Das Resultat bei einer frühzeitigen Behandlung ist also wesentlich günstiger als im fortgeschrittenen Stadium der Krankheit. Außerdem ist aber die Behandlung um so kostspieliger, und es müssen um so größere Heildosen verwendet werden, je später die Kranken injiziert werden.

Einwirkung des Heilserums auf den klinischen Verlauf. Über die Einwirkung des Serums auf den diphtherisch erkrankten Organismus sind sehr widersprechende Angaben veröffentlicht worden. Baginsky erklärt dies durch den äußerst wechselnden und vielgestaltigen Verlauf der Diphtherie als Krankheit, wodurch natürlich die Beurteilung des Prozesses durch ein Heilmittel überaus schwierig wird.

Im allgemeinen verläuft die Krankheit nach allgemeinem Urteil leichter und günstiger. Am auffallendsten macht sich dies bei der Larynxdiphtherie be-

merkbar. Sehr oft gehen die Stenosenerscheinungen nach der Seruminjektion rasch zurück, so daß ein operativer Eingriff vermieden werden kann. Gerade dieses früher sehr selten beobachtete, ungemein günstige Verhalten der Larynxdiphtherieen hat allseitig den größten Eindruck gemacht und die Überzeugung von der Beeinflussung dieser Erkrankung durch das Serum im Sinne eines entschieden milderen Verlaufes gefestigt. Nach der Ansicht der meisten Kliniker (Escherich u. a.) liegt der wesentlichste Effekt des Serums in der so häufig beobachteten Beeinflussung des örtlichen Krankheitsprozesses, in der raschen Abstoßung der Membranen und der Behinderung einer weiteren Ausbreitung derselben. Die große Besserung der Heilresultate ist vorwiegend den so großen Erfolgen bei der auf den Larynx übergreifenden Rachendiphtherie zu verdanken. Aber auch wenn eine Tracheotomie oder Intubation notwendig geworden ist, hat das Serum noch gewisse Erfolge, indem die Sterblichkeit der Operierten niedriger wird. So starben nach der Statistik des Gesundheitsamtes von 2744 Operierten und mit Serum Behandelten 885 = 32,3%, während diese Zahl vor der Einführung des Serums zwischen 50 und 70% betrug. Ähnliche Zahlen wurden von den verschiedensten Seiten mitgeteilt; so war die Mortalität bei den Operierten und mit Serum Behandelten nach Roux 46% gegen früher 67%; nach Körte 52,4 : 77,5%; Baginsky 37,8 : 59,6%; v. Ranke 30,9 : 61—75%; Ganghofner 13,6 : 59,8—78%; van Nes 36 : 48—73%; Leichtenstern und Wendelstadt 43,2 : 64%; Virneissel 23,4 : 56—64,7%; Fürth 42,8 : 67,1—82,3% usw. Welch berichtet in seiner Zusammenstellung über 648 Tracheotomierte und mit Serum Behandelte mit 39,8% und über 342 Intubierte mit 28,9% Mortalität.

Einen Einfluß auf die postdiphtherischen Lähmungen besitzt das Serum dagegen nicht. Herzlähmungen und die anderen postdiphtherischen Lähmungen sind bei der Serumbehandlung keineswegs seltener geworden; im Gegenteil wurde sogar von manchen Seiten ein auffallend gehäuftes Auftreten derselben beobachtet, was vielleicht teilweise dadurch zu erklären ist, daß durch die Serumbehandlung eine größere Anzahl schwerer, sonst tödlich verlaufender Fälle am Leben erhalten bleibt.

Das Serum hatte nicht nur bei der Rachendiphtherie, sondern auch bei allen durch Diphtheriebazillen hervorgerufenen Krankheitserscheinungen, z. B. bei der Conjunctivitis diphtherica, Erfolg.

Nebenwirkungen der Serumbehandlung. Bekanntlich kann das Diphtherieheilserum, ähnlich wie manche andere Mittel unseres Arzneischatzes, gelegentlich mehr oder weniger unangenehme Neben- und Nachwirkungen entfalten, namentlich Hautausschläge der mannigfachsten Art, sowie Gelenkschmerzen und Gelenkschwellungen. Die Exantheme sind meist Urtikaria-artige, seltener Scharlach-artige, und oft mit Fieber verbunden. Meist treten die Ausschläge nach einer gewissen Inkubationszeit, etwa 6—8 Tage nach der Injektion, auf und verschwinden wieder in einigen Tagen. Die Gelenkschwellungen und -schmerzen sind teils mit diesen Exan-

themen verbunden, teils treten sie auch selbständig auf, doch werden diese Gelenkaffektionen weit seltener beobachtet als die Exantheme, und zwar manchmal auch bei nicht mit Serum behandelten Fällen, so daß es sich sicherlich nicht immer um eine Serumwirkung handelt. Diese unangenehmen Nebenwirkungen sind, wie jetzt wohl sicher festgestellt sein dürfte, keineswegs dem Gehalt des Diphtherieserums an den Antitoxinen, sondern dem Serum als solchem zuzuschreiben. Dieselben Exantheme wurden auch bei der Injektion von normalem, sterilem Serum sowohl, als auch von anderen Immunserumarten beobachtet. Außerdem tritt bei den höher konzentrierten Serumarten keine Steigerung der Nebenwirkungen ein. Offenbar bedarf es zum Zustandekommen dieser Nacherkrankungen auch einer gewissen Idiosynkrasie. Wiederholt wurde beobachtet, daß ein Serum von derselben Herkunft und mit derselben Operationsnummer in dem einen Falle einen Ausschlag verursachte, in dem anderen nicht; es handelt sich also um eine Art toxischer Wirkung des betreffenden Pferdeserums, ähnlich wie es bei den Exanthemen nach Genuß von Erdbeeren oder Krebsen bei hierzu disponierten Personen angenommen wird. Ernstliche schädliche Nebenwirkungen hat das Diphtherieserum dagegen nicht, sonst wären bei der enormen Zahl der bis jetzt in der ganzen Welt gemachten Injektionen etwa beobachtete Schädigungen längst bekannt geworden.

Tetanus.

Wie die bereits erwähnten ersten Heilversuche Kitasatos an Mäusen, die mit tetanussporentragenden Holzsplittern infiziert waren, gezeigt haben, gelingt eine günstige Beeinflussung der Infektion durch größere Mengen von Tetanusserum; doch zeigte sich schon hierbei, daß die Anwendung des Antitoxins zur Heilung ganz außerordentlich viel ungünstigere Verhältnisse darbietet, als sich nach den Resultaten der Immunisierung erwarten ließ. v. Behring und Knorr stellten dann die dabei in Betracht kommenden Verhältnisse experimentell unter Verwendung von Tetanusgift näher fest. Wenn die Einspritzung des Antitoxins 24 Stunden vor der Vergiftung erfolgt, ist es ziemlich gleichgültig, welche Giftmengen in den Körper dringen; für die 100fach tödliche Giftdosis ist eben ungefähr 100mal mehr Antitoxin nötig wie für die einfache tödliche Giftdosis. Ganz anders verhält es sich, wenn das Antitoxin nach der Vergiftung

zur Anwendung kommt. Handelt es sich allerdings nur um eine Giftmenge, die gerade noch zum Tode des Versuchstieres führen würde, so erhöht sich der Antitoxinbedarf mit der Zeit, die seit der Gifteinspritzung verflossen ist, ganz allmählich, und noch ziemlich lange nach Ausbruch der tetanischen Erscheinungen ist das Tier vom Tode zu retten. Stellt aber die in den Körper gedrungene Giftmenge ein Multiplum der tödlichen Minimaldosis dar, also z. B. wieder die 100fache tödliche Minimaldosis, so ist schon eine Viertelstunde nach der Gifteinspritzung nicht mehr bloß das 100fache der Antitoxinmenge nötig, um das Leben des Tieres zu retten, sondern schon das 10000fache, und wartet man etwas länger mit der Antitoxinbehandlung, so ist lange vor dem Ausbruch der tetanischen Erscheinungen eine Rettung des Tieres nicht mehr möglich.

Doenitz zeigte dann an Kaninchen, daß bei schwerer Tetanusvergiftung mit der 12fachen tödlichen Dosis die zum Schutze gegen den Ausbruch des Tetanus nötige Serummenge in auffallend rascher Weise mit der Zeit wächst; während 4 Minuten nach der Gifteinverleibung ein geringer Überschuß des Antitoxins ausreichte, brauchte man bei 8 Minuten schon die 6fache Menge, bei 16 Minuten die 12fache und bei 1 Stunde die 24fache Menge. Nach 4—6 Stunden vermag die 600fache Dosis noch einzelne Tiere am Leben zu erhalten, aber nach 6 Stunden versagt auch diese Menge. Die Bindung des Giftes ist jetzt so fest, daß auch mit den größten Serummengen eine Heilwirkung nicht mehr erzielt werden kann. Jedenfalls wird also das Gift schon sehr frühzeitig von dem Gewebe des Körpers gebunden, und diese Bindung wird von Minute zu Minute eine immer festere, denn wäre nichts oder nur wenig gebunden, so müßte die große Menge des noch freien Giftes durch das in genügender Menge vorhandene Serum neutralisiert werden und der geringe, schon gebundene Teil des Giftes würde nicht ausreichen, um den Tod des Tieres an Tetanus herbeizuführen. Die Wirkung des Antitoxins in den späteren Zeiten können wir uns nach Doenitz nur durch Massenwirkung erklären, das Antitoxin besitzt zum Toxin eine so große Affinität, daß es dieses aus lockeren Verbindungen auszutreiben vermag, wenn es in reichlichem Überschuß vorhanden ist. Das den Geweben entrissene Gift wird dann zugleich durch das Serum neutralisiert und somit unschädlich gemacht. Das Tetanusserum kann also das Gift selbst dann dem Körper wieder entziehen,

wenn dieses schon Verbindungen eingegangen hat, die sonst unfehlbar zum Tode führen, es ist daher als ein echtes Heilmittel anzusehen. Natürlich gelingt aber diese Sprengung um so schwieriger, je längere Zeit bis zur Anwendung des Serums verstrich. In einer zweiten Versuchsreihe wurden kleinere Mengen von Tetanusgift, wie sie wohl beim Tetanus des Menschen in Betracht kommen, benutzt; Kaninchen, die die doppelte tödliche Dosis intravenös injiziert erhalten hatten, konnten 20 Stunden nach der Intoxikation zwar noch gerettet werden, aber sie zeigten schon leichte Krankheitserscheinungen, und man brauchte dazu sehr große Mengen Serum, welche mehr als das 3000fache der gerade neutralisierenden Dosis betrug. Wurde etwas länger mit dem Serum gewartet, 24, 25 oder 30 Stunden, so waren die Tiere nicht mehr zu retten.

Auch im Reagenzglase läßt sich eine gewisse heilende Wirkung des Tetanusserums demonstrieren. Madsen zeigte dies in einer dem Ehrlichschen Ricinversuche analogen Versuchsanordnung mit Tetanolysin. Wie schon erwähnt, besitzt das Tetanustoxin außer seiner spezifischen, Tetanus erzeugenden Wirkung auch hämolytische Eigenschaften. Dieses Tetanolysin zeigt toxische Wirkungen in vitro gegenüber den roten Blutkörperchen, die das Gift sehr schnell binden und unter dessen Einwirkung allmählich aufgelöst werden und zu Grunde gehen. Madsen gelang es, gegen dieses Tetanolysin ein Antitoxin herzustellen, das diese Wirkung aufhob, und zwar war dies auch dann noch möglich, wenn bedeutende Mengen Tetanolysin schon an die roten Blutkörperchen gebunden waren. Je längere Zeit aber nach der Vergiftung verflossen war, um so mehr bedurfte es Antitoxin, nach 30 Minuten war das 5fache notwendig von der zur sofortigen Neutralisierung erforderlichen Menge. Solange ein tetanolysinvergiftetes rotes Blutkörperchen überhaupt noch lebend (nicht gelöst) war, war es dem Antitoxin noch möglich, das an die Blutkörperchen gebundene Tetanolysin diesen zu entreißen und unschädlich zu machen, also eine vollständige „Heilung“ zu bewirken.

Nach dem Ausfall der Tierversuche ist die Heilwirkung des Tetanusserums bei der natürlichen Erkrankung von vornherein viel weniger aussichtsvoll als bei Diphtherie. Während hier zu der Zeit, in der die Diphtherie deutlich in die Erscheinung tritt, noch nicht eine einfache tödliche Giftdosis fest gebunden zu sein pflegt, ist die Bindung des Tetanusgiftes an die betreffenden Ganglienzellen

zu der Zeit, wo wir beim Menschen eine Diagnose auf Tetanus stellen können, schon eine unlösliche geworden, da das Gift bereits seine deletären Wirkungen entfaltet hat und nicht mehr leicht losgerissen werden kann. Nach den experimentellen Untersuchungen von H. Meyer und Ransom über die Resorption des Tetanusgiftes und -antitoxins müssen wir allerdings eine andere Erklärung annehmen. Das Gift wird weder auf dem Lymphwege, noch auf dem Blutwege an die giftempfindlichen Zellen des Zentralnervensystems geführt, sondern nur auf der Bahn der motorischen Nerven; die Aufnahme erfolgt ziemlich schnell. Das subkutan einverleibte Antitoxin vermag dem Gift in die Nerven und durch sie in das Zentralnervensystem nicht zu folgen, es wird durch Vermittelung der Lymphbahnen vom Blut aufgenommen, und die Resorption erfolgt sehr langsam. Knorr fand erst 24—40 Stunden nach der Injektion das Optimum im Blute. Das Antitoxin erreicht daher bei subkutaner und auch bei intravenöser Injektion die von dem Tetanusgift bereits gefährdeten oder bereits ergriffenen Zentren des Nervensystems nicht und kann daher keinen kurativen Erfolg mehr entfalten, sondern im allergünstigsten Falle nur verhindern, daß von der Infektionsstelle her fortwährend neues Toxin durch die Nervenendplatten aufgesogen wird, daß also die weiterfließende Quelle der Vergiftung verstopft wird. Dadurch können sonst tödlich verlaufende Vergiftungen gehemmt und die Tetanuskranken gerettet werden. Bessere Erfolge wären nach Meyer und Ransom vielleicht zu erzielen durch Injektion des Antitoxins in die Nervensubstanz der großen Nervenstämme der infizierten Extremität, um das Toxin auf seinem Wege zu den Zentralorganen in den vergifteten Zellen selbst abzufangen und zu neutralisieren. Ob diese Art der Injektion sich praktisch durchführen läßt, kann erst die Zukunft lehren.

Calmette empfiehlt die Verwendung des trockenen Serums zum Einstreuen in Wunden. Bei Tieren konnte 2—6 Stunden nach der Infektion der Ausbruch des Tetanus verhindert werden, nach 7 Stunden schon nicht mehr sicher, und nach 12 Stunden war keine Wirkung mehr vorhanden. Bei flüssigem Serum waren die Erfolge viel unsicherer.

Die bei dem Tetanus der kleinen Laboratoriumstiere gemachten Beobachtungen stehen im Einklang mit denen, welche man bei der Behandlung tetanuskranker großer Tiere, insbesondere von Pferden,

gemacht hat. In allen Fällen zeigte sich auch hier, daß die Heilungsmöglichkeit um so geringer wird, je weiter vorgeschritten der Krankheitsfall zur Zeit der Behandlung war, je rascher die Tetanussymptome ansteigen und je kürzer das Inkubationsstadium gewesen ist. Bei den günstig beeinflußten Fällen erfuhr das Krankheitsbild 24—48 Stunden nach der Einspritzung kaum eine Änderung, und erst vom 3. Tage ab war eine Besserung zu bemerken. Die rein statistischen Ergebnisse der Erfolge des Tetanusserums sind nicht günstig. Nach einer Zusammenstellung von Arndt über die bis zum Jahre 1898 bekannt gewordenen, mit Serum behandelten Pferde starben von 74 injizierten Pferden 41, und nur 33 kamen zur Heilung, doch betraf ein großer Teil dieser Fälle bereits schwere oder komplizierte Erkrankungen; außerdem begann die Behandlung auch oft sehr spät. Nach dem preußischen Veterinär-Sanitätsbericht starben im Jahre 1897 von den behandelten Pferden 70,9%.

Die Beurteilung der Heilwirkung beim Menschen ist ungemein schwierig. Die bis jetzt darüber vorhandenen statistischen Zusammenstellungen geben kein eindeutiges Resultat. Nach einer Zusammenstellung von v. Behring betrug die Sterblichkeit an Tetanus früher durchschnittlich 88%, während sie bei den mit Serum behandelten Fällen um die Hälfte (auf 40—45%) vermindert ist. Aber auch dies ist, wie v. Behring hervorhebt, eine viel zu große Sterblichkeitsziffer, welche erheblich heruntergedrückt werden wird, wenn gleich dem Diphtherieheilserum auch das Tetanusheilserum überall in Stadt und Land beim Bedarfsfall sofort zur Hand ist. Schwierig bei der Beurteilung der Heilwirkung des Serums ist die Prognose, die von einer Reihe von Faktoren abhängig ist, namentlich von der Virulenz und der Menge des Giftes, von dem Infektionsort und von der Art der die Infektion ermöglichenden Verletzung. Je bösartiger die Infektion ist, um so kürzer ist die Inkubationsdauer, um so rapider schreitet die tetanische Erkrankung vorwärts. Mit der Länge der Inkubation wächst, wie vor der Serumtherapie, die Aussicht auf Erfolg. Die ungünstigen Heilungserfolge bei Tieren und Menschen sind dadurch leicht erklärlich, daß die Behandlung viel zu spät beginnt, zu einer Zeit, in der die Symptome bereits ausgesprochen sind und das Serum auch nach den Laboratoriumsversuchen nicht mehr wirken kann. Vom rein theoretischen Standpunkte aus betrachtet ist die Serumtherapie beim Tetanus des Menschen

aber doch deshalb anzuwenden, weil wir wenigstens die in der Körperflüssigkeit befindliche, noch nicht gebundene Giftmenge abfangen können, ehe sie in die Zelle geht, und das vermag das Tetanusserum sicher zu leisten. Der Erfolg des Serums ist daher von der Schnelligkeit abhängig, mit der es nach Beginn der ersten tetanischen Symptome angewendet wird. Die möglichst frühzeitige Injektion ist beim Tetanus noch viel wichtiger als bei der Diphtherie.

Die Injektion des Serums wird fast stets subkutan ausgeführt, und zwar empfiehlt sich nach v. Behring, diese in der Nähe und womöglich zentrifugal von der Infektionsstelle vorzunehmen. Von verschiedenen Seiten wurde statt der sonst gebräuchlichen subkutanen Injektion des Serums die intravenöse empfohlen, zum Zweck der Abkürzung des Weges und um schneller das extravaskuläre Gift zu erreichen. Von Roux und Borrel wurde ferner die intracerebrale Injektion des Serums ausgeführt, um dem Tetanustoxin auf seinem Wege zum Zentralnervensystem zuvorzukommen. Bei Tieren konnte auf diesem Wege noch in einem späteren Infektionsstadium ein lebensrettender Erfolg erzielt werden als durch subkutane Injektion. Doch ist der Eingriff beim Menschen kein ganz unbedenklicher und kein leicht auszuführender, so daß dieses Verfahren wohl kaum Gemeingut der ärztlichen Praxis werden wird. Von Jakob und Blumenthal wurde die Injektion des Serums in den Duralsack durch Lumbalpunktion auf der Leydenschen Klinik mit Erfolg versucht.

Da ein Erfolg überhaupt nur dann zu erwarten ist, wenn die Behandlung sofort oder möglichst schnell nach Ausbruch des Tetanus vorgenommen wird, so ist es rätlich, daß in Krankenhäusern und Veterinär-Instituten das Präparat immer vorrätig gehalten wird. Der in den Tetanusfällen gewöhnlich nachzuweisende infektiöse Fremdkörper ist trotz der spezifischen Allgemeinbehandlung zu entfernen und die Wunde zu reinigen, um die fortschreitende Giftproduktion zu verhindern. Die günstigen Erfolge der prophylaktischen Seruminjektion bei verdächtigen Wunden wurde früher (S. 134) besprochen.

Für die Anwendung des Tetanusheilserums wurde für das von der Firma Dr. Siebert und Dr. Ziegenbein hergestellte Marburger Tetanusheilserum folgende Gebrauchsanweisung ausgegeben:

Behrings Tetanusheilserum.

Gebrauchsanweisung für Marburger Tetanusheilserum (dargestellt von Professor v. Behring, staatlich geprüft von Professor Ehrlich im Frankfurter Institut für Experimentelle Therapie).

Das Marburger Tetanusheilserum, dessen alleiniger geschäftlicher Vertrieb uns von Professor v. Behring übergeben ist, wird von uns in den Handel erst dann gebracht, nachdem seine Wirksamkeit und Unschädlichkeit im Auftrage des Preußischen Kultusministeriums von Professor Ehrlich kontrolliert worden ist.

Wir geben das Heilserum in zwei Abfüllungen ab, nämlich zu je 100 Antitoxin-Einheiten = A.-E. à 15 Mk. und zu 20 A.-E. à 8 Mk.

100 A.-E. repräsentieren bei subkutaner Einspritzung die einfache Heildosis für Menschen und Pferde, wenn die Einspritzung alsbald nach der festgestellten Tetanus-Diagnose vorgenommen wird.

20 A.-E. sind subkutan einzuspritzen, wenn eine Verletzung stattgefunden hat, von welcher man vermutet, daß dabei eine Infektion mit Tetanusvirus erfolgt ist, z. B. Verletzungen durch Holzsplitter, rostige Nägel, Glasscherben usw.; Quetschwunden, Hautverletzungen, bei welchen Erdpartikel oder Kleiderfetzen in die Gewebe gelangt sind; Operationswunden, erzeugt durch unreine Instrumente — Nabelschnurdurchschneidungen, Kastrationen, Operationen auf Schlachtfeldern, Placentarentfernungen — überhaupt solche Läsionen, welche erfahrungsgemäß besonders häufig zur Entstehung des Tetanus Veranlassung geben.

Die subkutane Einspritzung ist in allen Fällen, in welchen man die Infektionsstelle kennt, so auszuführen, daß das Heilserum in möglichst innigen Kontakt kommt mit den infizierten Geweben. Andernfalls spritze man es in die Subclaviculargegend ein, von wo aus es sehr schnell in die Blutbahn aufgenommen wird. Wo in der infizierten Wunde Fremdkörper vorhanden sind, ist nach deren Entfernung das infizierte Gewebe mit parenchymatösen Heilserum-Injektionen zu behandeln.

Durch die neueren Untersuchungen im Marburger Pharmakologischen Institut ist mit absoluter Sicherheit festgestellt, einerseits, daß der Tetanus-Infektionsstoff von der Achsencylindersubstanz der peripherischen Nerven aufgenommen und zum zentralen Nervensystem fortgeführt wird, andererseits, daß das Tetanus-Antitoxin nicht im stande ist, auf dem Nervenwege den Infektionsstoff zu erreichen. Weiterhin ist durch ad hoc angestellte Experimente bewiesen worden, daß man durch Antitoxininjektion in das giftresorbierende Nervenparenchym den sehr langsam erfolgenden Gifttransport zum Rückenmark künstlich unterbrechen und dadurch die deletäre Wirkung der tetanischen Infektion verhüten, bezw. nach schon eingetretenem Tetanus vermindern kann. Beim Menschen ist eine derartige Nerveninjektion in der Marburger chirurgischen Klinik tatsächlich in einem sehr akut verlaufenden Tetanusfall mit Erfolg ausgeführt worden. Wo Tetanusfälle sich in chirurgischer Behandlung befinden, ist neben der subkutanen Heilserumbehandlung der Versuch, den schon von dem Nervensystem aufgenommenen Giftanteil durch neutrale Injektion unschädlich zu machen, dringend anzuraten. Die experimentelle Begründung dieser Indikation ist ausführlich dargelegt in der Arbeit

von Hans Meyer und Fred Ransom „Untersuchungen über den Tetanus" (Arch. f. exp. Pathologie und Pharmakologie Bd. XLIX). Im übrigen verweisen wir auf Behrings Publikation: „Experimentelle und statistische Beweismittel für therapeutische Leistungen" im März-Heft der Therapie der Gegenwart (G. Klemperer) 1900.

Von besonderer Wichtigkeit ist noch, zu wissen, daß das Tetanusantitoxin aus dem Blute des Menschen ziemlich schnell wieder verschwindet, und daß man deswegen die Heilserumeinspritzung wiederholen muß, falls am Infektionsherd sich noch Tetanusvirus befindet, welches immer neues Gift abscheiden kann.

Aus dem Pasteur-Institut in Paris ist der Vorschlag gemacht worden, pulverisiertes Trockenantitoxin in tetanusinfizierte Wunden zu streuen. Dieser Vorschlag ist experimentell gut begründet, und wir geben deswegen auch kleine Fläschchen zum Preise von 3 Mk. mit je 20 A.-E. Trocken-Antitoxin ab, welches zum Einstreuen in infizierte Wunden besonders geeignet ist.

Dieses Trockenpräparat kann aber auch in 10 ccm sterilisiertem 1%igem Kochsalzwasser gelöst, zur parenchymatösen Injektion in infizierte Gewebe mit Vorteil verwendet werden. Wegen seiner großen Haltbarkeit und seines mäßigen Preises ist dieses Trockenpräparat sehr geeignet, um nicht bloß in Apotheken und Krankenhäusern, sondern auch von jedem praktischen Arzte vorrätig gehalten zu werden, so daß im Notfall immer sofort eine Heilserumbehandlung eingeleitet werden kann.

Zur Neutralisierung des im Blute beim Beginn des Tetanus zirkulierenden Tetanusgiftes reicht in der Regel auch schon die kleine Serum-Quantität mit 20 A.-E. aus, und wenn dann hinterher der Kranke zur energischeren Heilserumbehandlung in eine chirurgische Krankenhausabteilung gebracht wird, so sind die Aussichten für ein glückliches Überstehen der tetanischen Erkrankung günstiger, als wenn selbst ein Multiplum von 100 A.-E. erst dann eingespritzt wird, wenn die Erkrankung schon weiter vorgeschritten ist und tagelang gedauert hat.

Professor v. Behring hat in seinen Publikationen wiederholt die große Wichtigkeit der sofortigen Heilserumbehandlung nach festgestellter Tetanusdiagnose betont und darauf aufmerksam gemacht, daß ein Zeitverlust in der Heilserumbehandlung von 24—36 Stunden schon über Leben und Tod tetanuskranker Individuen entscheiden kann.

Im Auftrage des Herrn Geheimrat v. Behring fügen wir dieser Gebrauchsanweisung noch die Bitte hinzu, nach dem Ablauf der ärztlichen Beobachtung des behandelten Falles das anliegende statistische Schema unter der Adresse:

An

die Experimentelle Abteilung des Hygienischen Instituts

Marburg a. d. Lahn

mit den entsprechenden Daten ausgefüllt einsenden zu wollen.

Marburg a. d. Lahn, den 15. August 1903.

Behrings statistisches Schema für die mit Marburger Tetanusheilserum behandelten Tetanusfälle.

I.	Behandelnder Arzt		
II.	Behandlung im Privathaus		
III.	Behandlung im Krankenhaus	a) Innere Abteilung	
		b) Chirurgische Abteilung	
IV.	Nationale des Patienten	a) Name, Geschlecht und Wohnort	
		b) Alter	
V.	Infektionsmodus	a) Tag und Art der Verletzung	
		b) Infektionsstelle	
		c) Träger des Infektionsstoffes (Fremdkörper)	
VI.	Prognose nach dem Urteil des behandelnden Arztes und Begründung der Prognose		
VII.	Ausbruch der ersten Tetanussymptome, wann und an welchem Körperteil?		
VIII.	Heilserumbehandlung	a) Beginn der Behandlung 1. an welchem Tag	
		2. welche Applikationsart (Injektionsmethode, Körpergegend)	
		3. mit wieviel Antitoxineinheiten u. von welcher Kontroll-Nummer der Fläschchen	
		b) Weitere Serumbehandlung	
IX.	Anderweitige Behandlung	a) vor der Heilserumbehandlung	
		b) nach der Heilserumbehandlung	
X.	Ausgang	a) Heilung am ? Tage nach Ausbruch des Tetanus	
		b) Tod am ? Tage nach Ausbruch des Tetanus	
XI.	Besondere Bemerkungen		

Schlangengift.

Nach Plinius soll sich Mithridates eine Immunität gegen verschiedene Gifte dadurch erworben haben, daß er kleine, nicht tödliche Mengen solcher Gifte aß (Mithridatismus); ferner soll er das Blut von Enten, die er mit Giften gefüttert hatte, zu seinem Schutze verwendet haben, also die ersten Anfänge einer antitoxischen Immunisierung. Die Schlangenbeschwörer in Indien lassen sich in ihrer Jugend von Skorpionen beißen, später saugen sie Giftzähne von Schlangen aus und lassen sich schließlich auch von Schlangen beißen; sie erlangen so eine Immunität gegen das stärkste Schlangengift; der Speichel und der Urin dieser Medizinmänner soll bei Schlangenbissen heilkräftig sein.

Versuche zur Herstellung eines Serums gegen Schlangengift wurden zuerst von Calmette gemacht; er untersuchte das Gift einer großen Anzahl von Giftschlangen aus allen Teilen der Erde, die er teilweise im Laboratorium hielt, und fand, daß das Gift der einzelnen Schlangenarten in seiner Giftigkeit sehr verschieden war, und ferner, daß die Wirksamkeit des Giftes bei ein und derselben Schlange je nach der Dauer des Fastens derselben schwankte. Je länger die Schlange nicht mehr gebissen hatte oder je länger das Fasten gedauert hatte, um so stärker war das Gift. Das Gift wird dadurch gewonnen, daß man die Schlange in eine über den Hals einer Flasche gespannte Gummikappe beißen läßt, worauf sich dann das Gift in die Flasche entleert. Eine mittelgroße Kobra gibt 150—200 mg, größere bis zu 300 mg trockener Giftsubstanz, die sich lange Zeit unverändert hält. In der Empfänglichkeit der Versuchstiere zeigten sich große Differenzen. Die Versuche mit solchen tierischen Giften sind deshalb sehr einfach auszuführen, weil der Tod sehr rasch und sicher eintritt; außerdem ist das Schlangengift physikalischen Einflüssen (Wärme, Licht und dergl.) gegenüber viel widerstandsfähiger als die Bakterientoxine; so schädigt z. B. ein Erwärmen auf 80—90° die Wirkung des Giftes gar nicht. Per os ist, wie schon erwähnt, das Schlangengift auch in der tausendfachen tödlichen Dosis unschädlich, weil das Toxin durch die im Verdauungskanal wirkenden Fermente, namentlich das Pepsin und Pankreatin, zerstört wird.

Für Immunisierungszwecke wurden zuerst Kaninchen und Meerschweinchen, später auch Pferde benutzt, denen zuerst ganz

schwache und dann allmählich steigende Dosen des Giftes injiziert wurden. Auf diese Weise erhielt Calmette ein hochwirksames Serum, welches sehr große Mengen von Schlangengift neutralisierte. So paralysierten 5 Tropfen eines Kaninchenserums die doppelte tödliche Dosis des Schlangengiftes vollständig. Auf dieselbe Weise wurden Esel und Pferde immunisiert, deren Serum in Dosen von $^1/_2$ ccm 1 mg Gift zerstörte. Ferner hatte dasselbe bei Tieren auch heilende Eigenschaften. Die Prüfung auf die Wirksamkeit des Serums macht C. auf die Weise, daß er zunächst die sicher tödliche Giftdosis bestimmt, dann werden einem Kaninchen abgestufte Mengen Serum und 5 Minuten darauf die tödliche Giftmenge injiziert. Ist das Serum brauchbar, so bleibt das Tier völlig gesund. Weiter spritzt man einem zweiten Kaninchen die Giftdosis in die Ohrvene und 5 Minuten später, wenn schon Störungen der Atmung sich zeigen, Serum in die Blutbahn. Wenn das Serum brauchbar ist, muß das Tier in kurzer Zeit sich wieder völlig erholen.

Auch im Reagenzglase läßt sich nach Cannes und Gley die Einwirkung des Antitoxins auf das Schlangengift zeigen; dieses löst in vitro rote Blutkörperchen des Kaninchens rasch auf, dagegen nicht die Blutkörperchen eines gegen das Gift immunisierten Kaninchens. Zusatz von antitoxischem Serum neutralisiert die auflösende Wirkung des Toxins. Beim Igel, welcher gegen das Schlangengift natürlich resistent ist, werden die roten Blutkörperchen auch normalerweise nicht aufgelöst. Rote Blutkörperchen, deren Serum durch sorgfältiges Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung vollständig entfernt worden ist, werden durch Kobragift nicht mehr gelöst, wohl aber noch agglutiniert (Flexner und Noguchi). Fügt man den gewaschenen Blutkörperchen aber Serum zu, so tritt Hämolyse ein; durch Erhitzen des Serums auf 56° wird diese Wirkung wieder aufgehoben, dagegen bedingt dasselbe Serum, auf 65° und höher erhitzt, wieder Hämolyse (Calmette, Kyes). Es treten also in diesem Falle zwei verschiedene Arten der Aktivierung auf, nämlich durch die bei 56° zerstörbaren Komplemente und dann durch Substanzen, die erst durch Erhitzen manifest werden. Wie Kyes zeigte, ist die letztere Substanz Lecithin.

Fraser konnte die Immunisierungsversuche Calmettes vollkommen bestätigen. Durch vorsichtige Steigerung der Giftdosen brachte er Kaninchen so weit, daß sie schließlich das 30—50fache der Dosis letalis minima ohne Vergiftungserscheinungen vertrugen. Wurde die sicher tödliche Dosis des Kobragiftes mit dem antitoxinhaltigen Serum (Antivenene) gemischt unter die Haut gespritzt, so ergab sich, daß $^1/_{250}$ ccm pro Kilogramm des Gewichts des Versuchstieres genügten, um den Tod zu verhindern. Bei der doppelten töd-

lichen Minimaldosis bedurfte es dagegen 0,6 ccm, bei der 4fachen 2 ccm pro kg für denselben Zweck. Zur Heilung war 0,8—1,5 ccm Antivenene pro Kilogramm nötig, um noch eine halbe Stunde nach Injektion der Dosis letalis minima des Kobragiftes die Tiere, obwohl sich bereits die ersten Erscheinungen der beginnenden Intoxikation bemerklich machten, vom Tode zu retten.

Für die Verwendung im großen wurden sowohl von Calmette als von Fraser Pferde immunisiert. Der Immunisierungsprozeß ist abgeschlossen, sobald das Pferd eine solche Dosis von Schlangengift verträgt, die ausreichen würde, um 500 kg Kaninchen zu töten. Dazu ist etwa $^1/_2$ Jahr Vorbehandlung notwendig. Im Institut Pasteur in Lille wird das Schlangengiftserum im großen hergestellt. Das Calmettesche Serum hat einen Immunisierungswert von 1 : 10000, d. h. es genügt bei Kaninchen die Menge von 1 : 10000 des Gewichts, um dasselbe gegen die nachherige Einführung einer sicher tödlichen Dosis Kobragift zu schützen. In Indien, wo jährlich etwa 20000 Menschen und über 60000 Haustiere an Schlangenbissen sterben, wurde das Serum vielfach, teilweise mit sichtlichem Erfolg, angewendet, doch ist ein abschließendes Urteil über den praktischen Wert noch nicht möglich.

Alle untersuchten Schlangengifte werden bei Zusatz von schwachen Chlorkalklösungen unwirksam, Waschungen und subkutane lokale Injektionen von Chlorkalklösung sind daher bei jeder Art von Schlangenbiß empfehlenswert. Calmette empfiehlt zur Behandlung des Schlangenbisses Ligatur oberhalb der gebissenen Stelle, Waschen der Wunde mit frischer Chlorkalklösung (1 : 60), Injektion des Serums antivenimeux in Mengen von 20 ccm (bei Kindern 10 ccm), außerdem Injektion von 8—10 ccm der Chlorkalklösung an 3—4 Stellen rings um die Bißwunde, um das noch nicht absorbierte Gift in loco zu zerstören. Profuse Transpiration wird durch heißen Tee und Kaffee zu erzeugen gesucht; Alkohol ist zu vermeiden. Bei äußerster Gefahr ist das Serum intravenös zu injizieren. Erfolgt die Seruminjektion später als 4 Stunden nach dem Biß, so ist der Erfolg unsicher.

Von prinzipieller Bedeutung für die Serumtherapie der Schlangenbisse ist natürlich die Frage, ob die Wirkung der verschiedenen Arten der Schlangengifte eine gleichartige ist. Während Calmette dies annimmt, unterscheidet Cunningham zwei Gruppen dieser Gifte, und zwar solche, die, wie das Kobragift,

ihre deletären Wirkungen in erster Linie auf das Blut äußern (Hämorrhagin), und solche, welche, wie das Viperngift, vorwiegend auf das Zentralnervensystem (Neurotoxin) wirken. In diesem Falle wären natürlich zur Neutralisierung so verschiedenartig wirkender Gifte auch verschiedene Antitoxine erforderlich. Das Gift der Klapperschlangen (Crotalusarten) enthält nach Flexner und Noguch wenig Neurotoxin und wirkt hauptsächlich durch seinen Gehalt an Hämorrhagin. Da das Serum von Calmette mit dem Gifte der Brillenschlange, der Kobra, gewonnen wird, das reich an Neurotoxin und arm an Hämorrhagin ist, so schützt es nicht gegen die Wirkung des Klapperschlangenbisses, und umgekehrt schützt ein Crotalusheilserum nicht gegen Kobragift. Demgegenüber betont jedoch C., daß das Gift aller von ihm untersuchten Schlangen qualitativ gleichartig und nur quantitativ verschieden ist, und er ist der Ansicht, daß das Serum eines Tieres, das gegen das Gift einer Schlangenart hoch immunisiert worden ist, auch gegen die Wirkung des Giftes aller anderen Schlangenarten schützt.

Tuberkulose.

Bei der Tuberkulose wurde anfangs Blutserum von Tieren, welche eine angeborene Immunität gegen diese Krankheit besitzen, verwendet, aber ohne Erfolg, was nicht zu verwundern ist, da natürlich immune Tiere keine immunisierenden Wirkungen übertragen können. Später machten dann Héricourt und Richet, sowie Tizzoni und Centanni bei Meerschweinchen Versuche mit dem Serum künstlich durch Tuberkulineinspritzungen immunisierter Tiere. Maragliano immunisierte größere Tiere, insbesondere Pferde, durch Injektion langsam steigender Dosen von Tuberkulintoxin. Den Wirkungswert des so gewonnenen Tuberkuloseantitoxins kann man nach M. am Menschen durch gleichzeitige Injektion von Tuberkulin bestimmen. Wenn man einem an Tuberkulose erkrankten Menschen Tuberkulin und Serum in genügender Quantität einspritzt, so kommt weder eine lokale noch eine allgemeine Reaktion zu stande. Die Wirksamkeit des Serums wird also nach seiner Fähigkeit, die toxische Wirkung des Tuberkulins aufzuheben, beurteilt. Dosen von 1 ccm Serum riefen bei Gesunden und fieberlosen Tuberkulösen keine, größere Dosen dagegen vorübergehende Temperaturerhöhungen hervor, welche jedoch individuell verschieden stark waren.

Praktisch verwertet wurde das Serum von Maragliano und anderen italienischen Ärzten in vielen Fällen von Lungentuberkulose in den verschiedensten Stadien, von denen eine große Anzahl durch die Behandluug angeblich geheilt oder wenigstens gebessert wurde. Ein Erfolg zeigte sich, wie natürlich, nur in solchen Fällen, bei

denen noch keine zerstörenden tuberkulösen Prozesse vorhanden sind. Das Körpergewicht nahm in zahlreichen Fällen während der Behandlung außerordentlich zu. Auf die lokalen tuberkulösen Prozesse übt das Serum nach den Erfahrungen von M. einen günstigen Einfluß aus, doch nur dann, wenn keine Mischinfektion vorhanden ist. Diesen anscheinend günstigen Resultaten steht man in Deutschland wohl mit Recht ziemlich skeptisch gegenüber, da natürlich nur auf Grund langjähriger Beobachtungen und Erfahrungen ein Urteil sich abgeben läßt. Neuerdings wurde noch von Marmarek ein Tuberkuloseserum hergestellt, mit dem angeblich günstige Erfolge bei Menschen, namentlich bei chirurgischer Tuberkulose erreicht worden sein sollen; doch fehlt noch eine Bestätigung durchaus.

Nach Marx beruht der gelegentlich beobachtete günstige Einfluß des Tuberkuloseserums, welches durch Behandlung von Tieren mit Tuberkelbazillen oder Tuberkulin gewonnen ist, nicht auf einer Heilserumwirkung, sondern darauf, daß sich im Serum solcher Immuntiere freies Tuberkulin findet. Marx beobachtete mehrfach nach Injektion solcher Sera typische Tuberkulinreaktionen. Die Behandlung mit einem solchen Serum stellt also tatsächlich nichts anderes dar, wie eine Tuberkulinbehandlung.

Eingehende Versuche über das Zustandekommen und die Gewinnung eines Tuberkuloseantitoxins machte v. Behring; es gelang ihm, tuberkulöse Rinder durch Einspritzung langsam steigender Dosen eines sehr starken Tuberkulosegiftes, welches das Kochsche Tuberkulin um ein Vielfaches übertraf, zu heilen, so daß sie schließlich solche Giftinjektionen vertrugen, die ausreichten, um gesunde Rinder zu töten. Das Blut dieser gegen solche große Giftdosen immunisierten Rinder enthielt deutliche Mengen von Antitoxin; doch zeigte sich, daß tuberkulöse Menschen Pferde- und Rinderserum schlecht ertrugen. Auf tuberkulöse Rinder wirkte das Serum heilend. Da die im Serum hochimmunisierter Rinder enthaltenen Schutzstoffe in die Milch übergehen, so hofft v. Behring, durch Darreichung solcher Milch Kinder gegen spätere Infektion mit Tuberkulose zu schützen.

Botulismus.

Van Ermengem, sowie Brieger und Kempner stellten aus den Kulturen des bei Wurstvergiftungen gefundenen Bac. botulinus ein Gift dar, das dem Diphtherie- und Tetanusgift an die Seite zu stellen ist. Marinesco, sowie Kempner und Pollack konstatierten am Nervensystem von Tieren, die mit dem Botulismustoxin vergiftet waren, eigentümliche Veränderungen, insbesondere Zerfall der großen Vorderhornzellen.

Kempner gelang es, bei Ziegen durch Einspritzung steigender Mengen von filtrierten oder abgetöteten Bouillonkulturen des B. botulinus ein Serum zu erhalten, das einen 100000fachen Immunisierungswert gegenüber einer Giftmenge hatte, welche Meerschweinchen von 250 g Gewicht innerhalb 2 Tagen sicher tötete. Dieses Serum hob nicht nur die Wirkung gleichzeitig eingebrachten Giftes auf, sondern es wirkte auch prophylaktisch gegen eine spätere Vergiftung, und hatte noch 24 Stunden nach der Giftinjektion bei bereits deutlich vorhandenen Vergiftungserscheinungen eine ausgesprochene heilende Kraft. Die Wirkung des Serums ließ sich auch mikroskopisch durch die Untersuchung des Rückenmarks feststellen. Während die vergifteten Meerschweinchen einen Zerfall der großen Vorderhornzellen zeigten, blieben diese bei der gleichzeitigen Injektion von Serum und Gift, sowie bei vorausgeschickter Seruminjektion und nachfolgender Vergiftung vollständig intakt. Bei den Heilversuchen wurde das Serum 3—24 Stunden nach der Intoxikation injiziert. Sämtliche Tiere blieben am Leben. Bei Kontrolltieren, welche gleichzeitig vergiftet, aber nicht mit Serum behandelt, sondern getötet wurden, sobald bei den entsprechenden Versuchstieren die Antitoxinbehandlung begann, zeigten sich die Veränderungen der Nervenzellen nach 20stündiger Einwirkung des Giftes. Bei den 20 Stunden nach der Vergiftung mit Serum behandelten Tieren waren noch 4 Tage später deutliche Degenerationserscheinungen nachzuweisen. Einige Wochen nach Beginn der Antitoxinbehandlung fanden sich keine veränderten Nervenzellen mehr.

Eine praktische Anwendung hat dieses Serum bis jetzt noch nicht gefunden, vor allem schon deshalb, weil es nicht möglich ist, im Bedarfsfall sich sofort ein solches zu verschaffen.

Heufieber.

Wie Dunbar zeigte, wird das Heufieber bei dazu disponierten Personen durch gewisse Pflanzenpollen und speziell durch das in diesen enthaltene, mittelst Aussalzen und Alkoholfällung dargestellte toxische Proteïn hervorgerufen. Die Heufieberpatienten zeigen eine spezifische Empfindlichkeit gegenüber diesem Toxin, während Kontrollpersonen mit wenig Ausnahmen völlig unempfänglich waren. Bei Empfindlichen genügt schon die Einbringung von $^1/_{40000}$ mg des höchst wirksamen Roggenpollentoxins in den Konjunktivalsack, um eine mehrere Stunden anhaltende Reizung hervorzurufen; diese Toxinmenge ist in 2—3 Roggenpollenkörnern enthalten. Wie festgestellt wurde, reicht die Zahl der zur Heufieberzeit in der Luft schwebenden Pollen reichlich zur Auslösung von Heufieberanfällen. Nach Weichardt finden sich in dem Blutserum von Pflanzenfressern zur Zeit der Gramineenblüte Schutzstoffe gegen Heufiebergift; dieses Serum (Graminon) hat nach A. Wolff bei Heufieber eine gewisse Wirkung.

Dunbar stellte durch Vorbehandlung von Pferden mit dem Pollentoxin ein antitoxisches Heufieberserum her, das bereits im im großen Maßstabe auf seine Wirksamkeit geprüft wurde. Nach Dunbar handelt es sich bei dem Pollentoxin und Antitoxin um ein echtes Toxin und Antitoxin, mit denselben Bindungsverhältnissen wie beim Diphtheriegift und anderen Toxinen. Nach den bis Ende 1904 abgeschlossenen Mitteilungen wurde das Serum an 505 Patienten geprüft; der Erfolg der Behandlung war bei 299 (59,2%) ein vollständiger, bei 143 (28,3%) ein teilweiser und bei 63 (12,5%) ein negativer. Das Antitoxin wird von der Firma Schimmel in Miltitz hergestellt und ist unter dem Namen Pollantin in den Apotheken zu haben. Der Wertgehalt des Antitoxins wird vor der Ausgabe an Heufieberkranke durch Austitrierung seiner neutralisierenden Wirkung dem Pollentoxin gegenüber festgestellt. Die subkutane Injektion des Serums ist nicht möglich, da lästige Nebenerscheinungen dabei auftreten; es wird örtlich angewendet entweder durch Einbringen eines Tropfens in den Konjunktivalsack oder in die Nase oder aber als pulverförmiges Präparat, Pollantinpulver, das durch Eindampfen des Serums bei 45° gewonnen wird, als Schnupfpulver. Das Pollantin ist nicht als ein eigentliches Heilmittel aufzufassen, durch dessen einmalige Anwendung man das

Wiederauftreten des Heufiebers für immer ausschließen könnte, sondern es ist nur im stande, aufgetretene Reizerscheinungen zu lindern und zu beseitigen und bei wiederholter rechtzeitiger prophylaktischer Anwendung das Auftreten von weiteren Anfällen zu verhüten; es wird eine 6—24 Stunden, oft sogar mehrere Tage dauernde passive Immunität verliehen.

Pest.

Für die Serumbehandlung der Pest kommen zwei Arten von Serum in Betracht, die vom Institut Pasteur sowie vom Schweizerischen Impfinstitut, welche durch Vorbehandlung von Pferden mit Pestbazillen und ihren Produkten gewonnen sind, und das von Lustig und Galeotti durch Benutzung der Nucleo-Proteïne hergestellte. Die ersteren Arten sollen baktericid und antitoxisch, das letztere nur antitoxisch wirken, doch dürfte die Hauptwirkung baktericid sein.

Wie schon erwähnt, hat das Pariser und Schweizerische Serum, an Mäusen geprüft, gewisse kurative Eigenschaften; 0,5 ccm sind im stande, die Tiere noch 16—20 Stunden nach der Infektion zu retten. Auch bei anderen Tieren ließ sich ein Heilerfolg des Pariser Serums feststellen. So beobachtete die Deutsche Pestkommission, daß Affen, welche mit einer sicher tödlichen Dosis Pestkultur infiziert wurden und 10 ccm Serum sofort danach erhielten, nur ganz leicht erkrankten. 6 Stunden nach geschehener Infektion wirkte das Serum noch so, daß die Tiere zwar schwerer erkrankten, aber unter Abszeßbildung zur Heilung gelangten. Nach 12 Stunden verhielt es sich ebenso. Nach 24 Stunden war die Erkrankung schon sehr schwer. Wurde das Serum erst 48 Stunden nach der Infektion, also zu einer Zeit, wo das Tier bereits schwer krank war, gegeben, so trat meist der Tod in derselben Zeit ein, wie bei den nicht behandelten Kontrolltieren. Bei einem Tier, dem erst 48 Stunden nach der Infektion mit der doppelt tödlichen Dosis Pestkultur 10 ccm Pestserum injiziert worden waren, wurde die Serumbehandlung fortgesetzt; es erhielt in den folgenden Tagen noch 3 ebenso große Dosen Serum und wurde dadurch bis zum 10. Tage, an welchem es seiner Krankheit erlag, hingehalten, während das Kontrolltier bereits am 3. Tage gestorben war. Das Tier war sehr stark abgemagert und starb an Marasmus. Bei der Sektion fanden

sich keine Zeichen von frischer Pest mehr; in der kaum vergrößerten Milz waren nur mit großer Mühe ganz vereinzelte Pestbazillen mikroskopisch zu entdecken. Man ist also hier berechtigt, trotz des Ausgangs in Tod von einem gewissen Heileffekt des Serums zu sprechen. Allerdings war auch die Menge des verwendeten Serums (40 ccm für ein etwa $2^1/_2$ kg schweres Tier) eine ganz enorme. Wollte man solche Quantitäten bei einem Menschen von 60 kg verwenden, so bedürfte es nahezu ein Liter Serum. Bei einer anderen, hochempfänglichen Affenart war aber das Serum selbst in größten Dosen wirkungslos. Eingehende Versuche mit dem Pariser Serum wurden von Kolle und Martini, sowie von R. Pfeiffer an Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen ausgeführt. Es war wohl ein gewisser Einfluß des Serums auf den Krankheitsverlauf zu beobachten, aber die Heilwirkung war gering und unsicher. Je weniger virulent die zur Infektion benutzte Kultur war, um so stärker trat die Wirksamkeit zu Tage, die sich weniger in Heilwirkung bei den bereits erkrankten Geweben unter Abtötung der Bakterien durch baktericide Einflüsse, als in Schutzwirkung der noch nicht infizierten Gewebe äußerte. Eine Wirkung auf den Krankheitsverlauf war nur zu konstatieren bei sofortiger oder kurze Zeit der Infektion folgender Serumeinverleibung, also noch während der Inkubationszeit, dagegen gelang es niemals, ein Tier, das ausgesprochene schwere Krankheitssymptome zeigte, durch das Serum am Leben zu erhalten.

Diesen ungünstigen Beobachtungen am Tiere entsprechen leider auch die Erfahrungen beim Menschen. Auch hier ist eine Beeinflussung des Krankheitsbildes nur bei leichteren Fällen zu konstatieren, bei allen schwereren versagt das Serum vollständig, bei sehr großen Gaben ist lediglich eine Lebensverlängerung um einige Tage zu beobachten. Von verschiedenen Seiten wurde zwar statistisch eine Herabdrückung der Mortalitätsziffer durch die Serumbehandlung festgestellt; so soll nach Yersin bei der indischen Epidemie die Sterblichkeit bei den Behandelten 49%, bei den Nichtbehandelten 80% betragen haben, doch scheint die Auswahl der Fälle dabei eine Rolle zu spielen, da viele leichte Fälle behandelt wurden. Ein sicheres Urteil ließe sich nur durch die sog. Alternativmethode ermöglichen, also dadurch, daß man von den Eingelieferten ohne Auswahl Nr. 1 ohne Serum, Nr. 2 mit Serum

behandelt. Das bei der indischen Epidemie in den Jahren 1897—99 verwendete Pariser Serum war allerdings auch noch schwach und wurde sicher in viel zu kleinen Mengen angewendet (30—50 ccm). Später wurde ein stärker wirksames Serum (Titer $^1/_{50}$) ausgegeben, das bei den Epidemieen in Oporto, Kapstadt, Neapel verwendet wurde. Calmette und Salimbeni hatten mit diesem Serum in Oporto günstige Resultate; von 172 Behandelten starben nur 21 = 14,78%, während zu gleicher Zeit in der Stadt von 72 nicht behandelten Kranken 46 = 63,72% starben. Da die Epidemie in Oporto im Verhältnis zu der indischen eine leichte war, so scheint das Serum in solchen Fällen nicht ohne Einfluß zu sein. Von Bedeutung ist nach Calmette und Salimbeni möglichst frühzeitige Behandlung, und zwar Injektion von 20 ccm Serum intravenös, gefolgt von 2 subkutanen Einspritzungen zu je 40 ccm; Wiederholung der letzteren innerhalb der ersten 24 Stunden. In sehr schweren Fällen wurden intravenöse und nachher subkutane Einspritzungen von je 40—80 ccm gemacht; bei einem geretteten Fall wurden innerhalb 6 Tagen 320 ccm eingespritzt. Die Wirkung des Serums bestand namentlich im Absinken des Fiebers und Besserung des Allgemeinbefindens.

Das Serum von Lustig wurde in Bombay viel verwendet. Es wird in Mengen von 60—80—100 ccm unter die Haut gespritzt; nach 24 Stunden wird die Einspritzung wiederholt; zu einer vollständigen Kur hat man 150—300 ccm nötig. Nach Choksy übt das Serum einen zweifellos günstigen Einfluß auf den Verlauf der Krankheit aus, aber im allgemeinen auch nur bei den leichten und mittelschweren Fällen, dagegen ist es bei allen Formen, welche überall eine extrem hohe Mortalität aufweisen, wie bei Pestpneumonie und den septischen Fällen, ohne Erfolg. Bei der Alternativmethode betrug die Sterblichkeit bei den mit Serum Behandelten 67,97%, bei den ohne Serum Behandelten 79,54%; die Sterblichkeitsziffer der mit Serum Behandelten ist also immer noch hoch. Die Menge des injizierten Lustigschen Serums scheint übrigens immer mehr erhöht zu werden; im Jahre 1901 betrug nach Hahn die Einzeldosis selten unter 100 ccm, und die Gesamtdosis, die auf den einzelnen Kranken entfiel, schwankte zwischen 500 und 1500 ccm. Es dürfte für ein Institut schwer fallen, die für eine Massenbehandlung nötigen Serummengen herzustellen.

Trotz der bisherigen ungünstigen Resultate darf man die Hoffnung nicht aufgeben, ein wirksames Pestserum zu gewinnen; insbesondere käme es darauf an, eine stärkere Konzentration des Serums an baktericiden und namentlich an antitoxischen Stoffen zu erzielen. Ob die seither hergestellten Pestsera überhaupt stärker antitoxisch wirken, ist nach Kolle zweifelhaft, es würde sonst beim pestkranken Menschen und beim pestkranken Tier nicht gerade dann versagen, wenn deutliche Vergiftungserscheinungen wie schweres Ergriffensein, Mattigkeit, Delirien eingetreten sind. Die geringe Wirkung scheint im wesentlichen eine bakterieide zu sein, also auf der Vernichtung der im Blute kreisenden oder in Geweben vorhandenen Pestkeime zu beruhen. Durch die Zerstörung der Pestbazillen wird aber dem Körper noch mehr Gift zugeführt, so daß der Nutzen sehr zweifelhaft ist. Es ist aber nicht ausgeschlossen, daß ein wirklich antitoxisches Serum, dessen Herstellung von Markl bereits versucht wurde, eventuell kombiniert mit einem bakterieid wirkenden, wesentlich günstigere Erfolge aufzuweisen hat.

Die seither erwähnten Sera sind entweder rein antitoxisch oder wie das Pestserum bakterieid und antitoxisch. Außerdem wurden auch rein bakterieide Sera hergestellt, die aber bis jetzt noch keine einwandsfreien Resultate in der Praxis ergeben haben. Nachdem wir aber jetzt durch die neueren Forschungen über die Wirkungsart der baktericiden Sera besser orientiert sind, besteht Aussicht, daß auch hier bessere Erfolge erzielt werden. Wie früher auseinandergesetzt wurde, sind bei der Herstellung von baktericiden Serumarten, wie des Schweineseuchenserums, zwei Methoden mit Erfolg benutzt worden, die Erzeugung eines polyvalenten Serums durch Verwendung möglichst verschiedener Bakterienstämme oder die Immunisierung von verschiedenen Tierarten mit nachheriger Mischung der gewonnenen Sera. Beide Wege sind auch schon für die Serumtherapie beschritten worden und zwar bei dem Streptokokkenserum und Pneumokokkenserum.

Streptokokkenserum.

Wie die Versuche an Kaninchen zeigten, bilden die Streptokokken im Tierkörper spezifische Schutzstoffe. Die ersten ausgedehnten Versuche, ein wirksames Heilserum gegen Streptokokken-

infektion zu gewinnen, wurden von Marmorek 1895 unternommen. Durch Einverleibung von hochvirulenten Streptokokkenstämmen in allmählich steigenden Dosen bekam er ein Serum, von dem 0,2 ccm Kaninchen gegen die 10fache tödliche Dosis schützten. Um ein bereits krankes Tier zu heilen waren aber größere Mengen notwendig (1—5 ccm), doch trat die kurative Wirkung nur ein, wenn die Serumeinspritzung nicht länger als einige Stunden nach der Infektion vorgenommen wurde. Neuerdings immunisiert Marmorek Pferde mit lebenden Streptokokken und mit Streptokokkentoxin und erhält so ein stärker wirksames Serum.

Mit dem Marmorekschen Serum wurden namentlich in Frankreich zahlreiche klinische Versuche, insbesondere bei Fällen von Erysipel und puerperaler Sepsis, angestellt und angeblich eine Beeinflussung der Temperatur und der lokalen Erscheinungen beobachtet, namentlich sind die Erfolge mit dem neuerdings hergestellten stärkeren Serum anscheinend günstig, immerhin vermißt man in den Krankheitsberichten oft einen in unzweideutiger Weise auf das Serum zu beziehenden Effekt, z. B. prompt nach der Injektion eintretenden Temperaturabfall. Statistisch würde sich aber, wenn man die Unsicherheit der Prognose gerade bei Erysipel und Puerperalfieber bedenkt, erst aus einer sehr großen Reihe von Fällen etwas folgern lassen. Noch zweifelhafter werden die in der Literatur mitgeteilten Erfolge durch die Tatsache, daß das Marmoreksche Serum nicht einmal bei prophylaktischer Injektion gegen Impferysipel schützte (Koch, Petruschky).

Von einer Reihe von Forschern wurde gezeigt, daß ein bestimmtes Streptokokkenserum nur gegen bestimmte Vertreter des Streptokokkus wirksam ist. Marmorek war von der Ansicht ausgegangen, daß alle Streptokokkenarten, die bei den menschlichen Infektionen beobachtet werden, nur Varietäten einer einzigen Art darstellen, und daß das Serum, welches mittelst einer Varietät erzielt wird, auch die anderen Varietäten beeinflussen muß; ferner nahm Marmorek an, daß die Virulenzerhöhung seiner Kultur, die er auf dem Wege von Kaninchenpassagen erhielt, auch gegenüber dem Menschen bestehen bleibt. Demgegenüber zeigten aber Denys, van de Velde und Tavel, daß das Serum eines Tieres, das mittelst einer bestimmten Streptokokkenart immunisiert worden ist, meistens nur gegenüber seinem homologen Stamm wirkt, und daß heterologe

Arten durch dasselbe Serum wenig oder gar nicht beeinflußt werden. Denys immunisierte daher Tiere mit verschiedenen Streptokokkenstämmen und erhielt auf diese Weise ein „polyvalentes", gegen mehrere Stämme wirksames Serum; dasselbe ergab experimentell und klinisch angeblich bessere Resultate. Eine praktische Bedeutung ist jedoch nach v. Lingelsheim auch diesem Serum nicht zuzuerkennen, da wir vorderhand über die Unterschiede im pathogenen Verhalten bei den gegenüber einer bestimmten Immunität sich verschieden verhaltenden Streptokokken keineswegs unterrichtet sind. Diese Sera sind mit tierpathogenen Streptokokken hergestellt, die nach allen neueren Erfahrungen nicht menschenpathogen sind, bezw. durch die energische Tierpassage geworden sind. So erwies sich der von Marmorek zur Erzeugung seines Serums benutzte, für Kaninchen in einer Menge von $^1/_{1000000}$ ccm tödliche Streptokokkus für Menschen nicht pathogen (Petruschky). Tavel verwendete aus diesen Gründen nur solche Streptokokkenarten zur Immunisierung von Pferden, die von schweren menschlichen Infektionen herstammten, und zwar, um gleichfalls ein möglichst polyvalentes Serum zu erhalten, zahlreiche Arten solcher vom Menschen gewonnener Streptokokken. Mit Absicht wurde jede Tierpassage vermieden und die Virulenz nur durch Fortzüchtung auf künstlichen Nährböden erhalten. Das Serum zeigt im Reagenzglas bactericide und agglutinierende Wirkung, Kaninchen werden durch vorherige Seruminjektion geschützt, durch wiederholte Serumgaben kann die schon ausgebrochene Infektion coupiert werden. Das Tavelsche Serum wird vom Schweizerischen Impfinstitut in den Handel gebracht und wurde bei den verschiedensten akuten und chronischen Streptokokkeninfektionen, wie Puerperalfieber, Erysipel, Scharlachkomplikationen, Anginen, Phlegmonen, Pyämie, mit teilweise deutlichem Erfolg angewandt. Von dem Serum werden zunächst 2—3 Dosen zu je 10 ccm auf einmal und dann jeden nächsten Tag je eine Dosis injiziert, bis der Zustand sich deutlich gebessert hat; bei subakuten und chronischen Fällen genügt meist alle 2 Tage je 1 Dosis. Mißerfolge des Serums erklären sich nach Tavel dadurch, daß vorgeschrittenere Fälle nicht mehr die nötigen Komplemente für die Amboceptoren des Serums besitzen.

Marmorek, sowie Aronson vertreten demgegen- über die Ansicht, daß die verschiedenen beim Menschen und bei Tieren

gewonnenen Streptokokkenarten identisch sind. Insbesondere geht dies nach Aronson daraus hervor, daß alle möglichen Streptokokkenstämme durch ein hochwertiges Serum agglutiniert werden, auch die Streptokokken der Pferdedruse, des Gelenkrheumatismus und des Scharlachs. Ebenso schützte ein durch Vorbehandlung von Pferden mit Streptokokkenkulturen von Scharlachkranken auch gegen zahlreiche andere bei den verschiedensten Krankheiten gefundenen Streptokokkenarten. Für die Herstellung eines Heilserums hält daher Aronson die Verwendung verschiedener Kulturstämme für weniger wichtig, als eine möglichst hohe Anhäufung von Antikörpern; er verwendet daher zur Immunisierung der Pferde Streptokokkenkulturen, die durch Tierpassagen hochvirulent gemacht wurden, daneben aber auch Streptokokken, die direkt von schweren Affektionen des Menschen ohne Tierpassagen gezüchtet wurden. Die erste Quote des Serums kann im Tierversuch quantitativ bestimmt werden, die zweite dagegen nicht.

Die Wirksamkeit des Serums wird an Mäusen geprüft, denen absteigende Quantitäten Serum subkutan und 24 Stunden darauf die 10—100fache sicher tödliche Kulturmenge injiziert wird. Das bis jetzt dargestellte Serum wirkt bereits in einer Menge von 0,0004 bis 0,0005 ccm; da man ein Serum, von dem 0,01 ccm Mäuse vor der tödlichen Infektion schützt, als einfach normal bezeichnet, so wäre das bis jetzt dargestellte Serum 20—25fach normal. Das Serum besitzt auch heilende Eigenschaft; bei einer Infektion mit der 10fachen tödlichen Dosis konnten Tiere noch nach 6 Stunden, mit der 20fachen nach 24 Stunden (12—20 Stunden vor dem Tode der Kontrolltiere) mit der 100fachen Immunisierungsdosis gerettet werden. Nach v. Lingelsheim ist dieses Serum das einzige, das im Tierversuch deutliche Wirkungen zeigt. Das Serum wird im Institut für exp. Therapie staatlich geprüft und von der chem. Fabrik auf Aktien vorm. Schering in den Handel gebracht; die Einzeldosis beträgt 20—60 ccm des 20fachen Serums. Da nach neueren Untersuchungen beim Scharlach die Streptokokken im Krankheitsbilde eine wichtige Rolle spielen, so wurde das Streptokokkenserum bei Scharlachkranken verwandt; Baginsky beobachtete bei dem Aronsonschen Serum ermutigende Resultate. Ferner wurde das Serum bei Puerperalsepsis im Beginn der Erkrankung, wenn der Prozeß noch auf das Endometrium beschränkt ist, und bei Anwendung von großen Dosen

(mindestens 100 ccm) mit Erfolg angewendet. Nach den Untersuchungen von Meyer wirkt das Streptokokkenserum beim Menschen prophylaktisch einverleibt am günstigsten; bei bestehender Lokalinfektion eingespritzt, schützt es die Blutbahn, bei bereits bestehender Sepsis schützt es die lebenswichtigen Organe und befähigt den Körper gleichzeitig, die eingedrungenen Keime zu eliminieren; man darf daher nicht erwarten, daß das Serum als ultimum refugium im stande ist, verlorene Fälle zu retten, seine Hauptaufgabe ist, drohende Sepsis zu verhüten.

Ein Scharlachserum wurde auch von Moser hergestellt; hierbei wurde ein Gemenge von verschiedenen Streptokokkenkulturen so zur Immunisierung verwendet, wie sie durch direkte Züchtung aus dem Blute einer Reihe von Scharlachkranken erhalten werden; es handelt sich auch um ein polyvalentes Serum, jede Virulenzsteigerung der Kulturen durch Tierpassagen wurde unterlassen, um die dadurch bedingten biologischen Veränderungen hintanzuhalten. Das von den Höchster Farbwerken hergestellte Mosersche Scharlachserum wurde auf der Kinderklinik von Escherich in Wien bei scharlachkranken Kindern angewandt und hatte einen günstigen Einfluß auf den Verlauf, allerdings in sehr großen Dosen (100—150 ccm), insbesondere schnell eintretende Herabsetzung der Temperatur, Besserung des Allgemeinbefindens und Verringerung der Sterblichkeit. Endlich ist noch ein Streptokokkenserum von Menzer durch Vorbehandlung von Pferden mit Streptokokken hergestellt worden, die von den Tonsillen Gelenkrheumatismuskranker isoliert waren; der Gelenkrheumatismus wird ja von vielen Seiten als eine Streptokokkeninfektion betrachtet. Auch Menzer vermeidet absichtlich Tierpassagen und benutzt aus den Originalkulturen hergestellte Massenkulturen. Das von der Firma Merck in den Handel gebrachte Serum war bei akutem und namentlich bei chronischem Gelenkrheumatismus, sowie bei den Streptokokken-Mischinfektionen der Tuberkulose und bei Puerperalsepsis von Erfolg; die Dosen sind 10—30 ccm. Nach den Injektionen treten „spezifische“ Reaktionen (Temperatursteigerung, stärkere Schwellung der befallenen Gelenke) ein, die als Giftwirkungen aufzufassen sind.

Es stehen also zwei Ansichten sich gegenüber, die eine für, die andere gegen die Einheitlichkeit der verschiedenen Streptokokkenarten. Für die Herstellung eines wirksamen Serums ist die

Entscheidung dieser Frage von großer Bedeutung. Es wäre natürlich viel einfacher, gegen einen Streptokokkenstamm ein wirksames Serum herzustellen, als die mühselige Immunisierung mit vielen Arten von Streptokokken. Welche Ansicht die richtige ist und nach welcher Methode das wirksamste Serum gewonnen wird, muß die Zukunft lehren. Jedenfalls ist es aber mit Freuden zu begrüßen, daß jetzt gegen die verschiedenartigen Streptokokkenerkrankungen, denen wir seither machtlos gegenüber gestanden haben, die Gewinnung eines spezifischen Heilserums versucht wird. Nach Neufeld und Rimpau wirkt das Streptokokken- und auch das Pneumokokkenserum nicht direkt abtötend auf die betreffenden Kokken, sondern durch eine Art „Umstimmung", wodurch die Aufnahme der Kokken durch die Leukocyten vermittelt wird, in deren Innerem sie alsdann mehr oder weniger schnell der Auflösung unterliegen; im Gegensatz zu den bakteriolytischen Stoffen werden diese Substanzen als bakteriotrope bezeichnet.

Pneumokokkenserum.

Schon A. Fraenkel hatte die Beobachtung gemacht, daß Kaninchen, welche eine schwache Dosis einer Pneumokokkenkultur überstanden hatten, gegen eine tödliche Dosis immun wurden. Eingehende Versuche einer Serumtherapie gegen Pneumokokkeninfektion wurden von G. und F. Klemperer 1891 gemacht; durch Immunisierung von Kaninchen gegen Pneumokokken erhielten sie ein Serum, welches Tiere selbst 24 Stunden nach der Infektion zu einer Zeit, in der bereits Pneumokokken im Blute kreisten, noch heilte. Beim Menschen bewirkte dieses Serum nach Injektion von 4—6 ccm Temperaturabfall; bei 2 Kranken kam es zur raschen Heilung. Emmerich und Fawitzky stellten ein Serum her, das 5 Stunden nach der Infektion Mäuse vor dem Tode rettete. Ähnliche Resultate hatten Foà und Carbone. Mennes gewann von Pferden ein Serum, das Kaninchen 4 Stunden nach der Infektion vor dem Tode rettete. Eingehender hat sich dann Pane mit der Herstellung eines Pneumokokkenserums beschäftigt; am stärksten erwies sich ein von Eseln gewonnenes Serum, von dem 0,75 ccm genügten, um bei intravenöser Einverleibung Kaninchen vor einer 20fachen tödlichen Dosis zu retten. Pane empfahl das Serum für die Behandlung der menschlichen Pneumonie und setzte die Serumdarstellung im großen für Italien ins

Werk. Die Urteile über die Wirkung dieses Serums sind aber noch geteilt; während von der einen Seite eine deutliche Wirkung auf den Krankheitsverlauf gerühmt wird, wird von anderer Seite (Banti und Pieraccini) jeder günstige Einfluß geleugnet, das Serum soll weder den klinischen Verlauf beeinflussen, noch den Prozentsatz der Mortalität herabsetzen.

Neufeld gewann durch Behandlung von Tieren mit erst abgetöteten, dann lebenden Bakterienkörpern ein ziemlich stark wirksames Serum; der Agglutiningehalt war dabei unabhängig von der Immunität. Ein stark agglutinierendes Serum bewirkt bei den Pneumokokken Formänderungen, es tritt Quellung, sowie Haufenanordnung ein, in stärkeren Serumverdünnungen bilden die Diplokokken Ketten bis zu vielen Hunderten von Gliedern, welche zierliche Knäuel bilden, während die dazwischen befindliche Flüssigkeit sich klärt.

Mit der Herstellung eines Pneumokokkenserums hat sich neuerdings Roemer eingehend beschäftigt. Es wurden möglichst verschiedenartige Tiere immunisiert mit möglichst verschiedenen Pneumokokken, um ein Serum mit möglichst verschiedenen Immunkörpern zu bekommen und dadurch den im Blut kreisenden Komplementen Gelegenheit zu bieten, sich mit den Immunkörpern zu verankern. Ein solches von der Firma Merck hergestelltes Serum wurde zunächst von Roemer bei experimenteller Pneumokokkeninfektion des Auges geprüft. Die Ursache des Ulcus corneae serpens ist in den meisten Fällen der Fraenkel-Weichselbaumsche Pneumokokkus. Bei Tieren konnte die durch Pneumokokken künstlich hervorgerufene Hornhauterkrankung noch 10 Stunden nach der Infektion zum Stehen gebracht werden. Auch beim Menschen mit Ulcus corneae hat das Serum nach Roemer deutlichen Erfolg erzielt; durch Einspritzen von genügenden Serummengen wurden beginnende Geschwüre ohne jede lokale Behandlung aufgehalten und von den fortgeschrittenen etwa 80 % der Fälle, ohne daß es zur Kauterisation kam, der Heilung entgegengeführt. Wichtiger aber ist die prophylaktische Injektion, durch welche die Entwickelung eines Ulcus serpens nach oberflächlichen Verletzungen der Hornhaut verhindert wird. Neuerdings wurde das Roemersche Serum auch bei Pneumonie mit anscheinend günstigem Erfolg angewendet.

Staphylokokkenserum.

Von verschiedener Seite wurden Immunisierungsversuche mit Staphylokokken gemacht; so wurde von Viquerat durch Vorbehandlung von Tieren mit Staphylokokkenkulturen ein Serum hergestellt, das beim Menschen eine Einwirkung auf die Staphylokokkeninfektionen, besonders auf die Entzündungserscheinungen und die Lymphangitis, haben sollte. Doch sind die mitgeteilten Fälle keineswegs beweisend. Petersen zeigte dann, daß das Blut vom Menschen nach dem Überstehen einer Staphylokokkeninfektion, sowie von Versuchstieren nach wiederholten Injektionen von Staphylokokkenkulturen Kaninchen gegen hochvirulente Staphylokokken schützte; allerdings handelte es sich dabei um keine besonders hohen Werte. Für die Herstellung eines Staphylokokkenserums benützte P. abgetötete oder lebende Staphylokokkenkulturen. Die Versuchstiere (Kaninchen und Ziegen) wurden im letzteren Falle mit anfangs abgeschwächten und dann vollvirulenten Kulturen immunisiert. Doch ließ sich die Immunität nicht besonders hochtreiben, da die am stärksten immunisierten Tiere nicht mehr als die 2fache tödliche Dosis vollvirulenter Kultur ertrugen. Dementsprechend war auch die Produktion der Schutzstoffe keine besonders reichliche. Über ein gewisses Maß hinaus konnte auch durch monatelang fortgesetzte Behandlung die Schutzkraft des Blutserums nicht mehr wesentlich gesteigert werden. Mit einem so gewonnenen Ziegenserum konnten Mäuse gegen eine sonst sicher tödliche Dosis vollvirulenter Staphylokokkenkultur geschützt werden, und es gelang auch noch die Tiere zu retten, wenn das Serum 6—12 Stunden nach der Infektion eingespritzt wurde. Allerdings konnte auch mit noch so großen Serumdosen nicht gegen mehr als die 2fache tödliche Dosis geschützt werden. Proescher stellte durch Vorbehandlung von größeren Tieren mit lebenden virulenten Staphylokokken ein Serum her, welches Kaninchen gegen lebende pathogene Staphylokokken schützt und beträchtliche agglutinierende Wirkung hat. Doch sind die bis jetzt vorhandenen Staphylokokkensera zur Verwendung beim Menschen noch nicht geeignet; nach einer Berechnung von Petersen wären, gleich günstige Verhältnisse wie im Tierexperiment vorausgesetzt, schon zur Immunisierung für einen Menschen von 60 bis 70 kg Gewicht 350—700 ccm des bis jetzt hergestellten hochwirksamsten Serums notwendig.

Wright versuchte lokalisierte Staphylokokkeninfektionen mit Einspritzung toter Staphylokokken zu behandeln und will damit günstige Erfolge erzielt haben.

Kolle und Otto erhielten durch monatelange Vorbehandlung von Kaninchen mit abgetöteten Staphylokokken ein hochwertiges Serum, das die Staphylokokken in starken Verdünnungen (bis zu 1:1200) agglutinierte. Ein mit menschenpathogenen Staphylokokken hergestelltes Serum agglutinierte nur diese, dagegen nicht aus der Luft isolierte saprophytische Kokken; ein solches Serum kann also zur Differenzierung der echten menschenpathogenen Traubenkokken und der saprophytischen benutzt werden. Solche hochwirksame Sera haben, auch wenn sie im Tierversuch deutlichen Schutzwert zeigen, in vitro keine baktericiden Eigenschaften, auch nicht, wenn das Immunserum durch aktives Normalserum komplettiert wurde (M. Neißer).

In den Staphylokokkenkulturen finden sich verschiedene Gifte, so das Staphylohämolysin und das Leukocidin, welches einen zerstörenden Einfluß auf die weißen Blutkörperchen ausübt. Gegen diese Gifte ließen sich wirksame Schutzstoffe, das Antistaphylohämolysin und das Antileukocidin, herstellen, welche die Wirkung dieser Gifte aufheben. Doch sind Kaninchen, bei denen sich Antileukocidin gebildet hat, damit weder gegen die lebenden Staphylokokken noch gegen das Hämolysin immun.

Cholera.

Wie früher beschrieben, gelingt es durch Vorbehandlung mit abgetöteten Cholerakulturen bei Tieren ein Serum zu erhalten, das spezifisch bakteriolytische und agglutinierende Eigenschaften, dagegen keine antitoxischen Eigenschaften den im Bakterienleib enthaltenen Endotoxinen gegenüber besitzt, wenigstens keine stärkeren als das normale Serum. Wie ferner R. Pfeiffer zeigte, ist auch hochwirksames Choleraserum, das in minimalsten Mengen andere Tiere gegen eine Infektion mit Choleravibrionen schützt, einige Zeit nach der Infektion selbst in größten Mengen gegeben, nicht im stande, sobald erst einigermaßen ausgesprochene Krankheitserscheinungen aufgetreten sind, den Tod der Tiere aufzuhalten. Im kranken Organismus verliert das Serum nach einer gewissen Zeit die Fähigkeit, die lebenden Krankheitserreger abzutöten. Der infizierte

Körper vermag also die im Überfluß vorhandenen bactericiden Kräfte des Serums nicht mehr zu verwerten. $^1/_2$ Stunde nach der intraperitonealen Infektion mit einer Öse Cholerakultur gelang es zwar noch, mit sehr geringen Mengen des Choleraserums eine vollständige und rasch eintretende Auflösung der im Peritoneum lebhaft schwärmenden Choleravibrionen, also eine wirkliche Heilung, beim Meerschweinchen zu erzielen. Auch nach $1^1/_2$ Stunden genügten relativ geringe Mengen des hochwirksamen Serums, um in 50 Minuten die Vibrionen in der Bauchhöhle aufzulösen; trotzdem ging das Meerschweinchen zu Grunde, weil durch die $1^1/_2$ Stunden lange ungestörte Vermehrung der Cholerabakterien schon so viel Giftstoffe entstanden waren, daß bei der Auflösung der Vibrionen der letale Ausgang durch die Intoxikation mit den Bakterienkörpergiften unvermeidlich war. Wurde erst nach $2^1/_2$ Stunden auch die 10fach höhere Serumdosis injiziert, so traten nur Spuren bactericider Vorgänge ein. Hier ist also die Fähigkeit des Organismus, die bactericiden Substanzen zu verwerten, aufgehoben.

Für die Verwendung des Choleraserums beim Menschen zu therapeutischen Zwecken sind also schon von vornherein bei dem raschen Verlauf der Krankheit gewisse Grenzen gezogen. Bei ausgebildeten, schweren Fällen ist ein günstiger Einfluß nicht zu erwarten; es ist sogar zu befürchten, daß das Serum durch die rasche Zerstörung der Vibrionen, durch das dabei eintretende Freiwerden der intracellulären Giftstoffe und durch die Resorption dieser Gifte direkt schädlich wirken könnte; namentlich wird dies der Fall sein, wenn der Organismus von den Bakterien bereits überschwemmt ist. Dadurch ist die praktische Anwendung solcher bactericiden Sera sehr beschränkt. Vielleicht günstiger wären die Erfolge bei solchen Personen, welche schon infiziert sind, aber noch keine oder erst beginnende Symptome darbieten, also noch im Inkubationsstadium sich befinden. Hier könnte es gelingen, den Ausbruch der Krankheit zu verhüten oder die Prodromalerscheinungen zur raschen Heilung zu bringen.

Einige Versuche, cholerakranke Menschen mit Blutserum von Menschen, die die Krankheit durchgemacht hatten, zu behandeln, ergaben keine eindeutigen Resultate.

Zu einer wirksamen Serumtherapie der Cholera ist ein antitoxisches Serum notwendig. Von verschiedenen Seiten wurde auch ein

von den Choleravibrionen secerniertes Toxin dargestellt (v. Behring und Ransom, Roux und Taurelli-Salimbeni) und mit diesen Toxinen antitoxisches Serum gewonnen, das gegen mehrfach tödliche Dosen solchen Giftes Schutz verleiht. R. Pfeiffer zeigte aber, daß diese Versuche mit Giftdosen angestellt wurden, die höchstens 2—3 mal größer waren als die Dosis letalis minima, und daß die hier beobachteten antitoxischen Wirkungen noch in den Bereich derjenigen Effekte fallen, die auch durch normales Serum ausgelöst werden; auch hatte das Ransomsche Serum keinen Einfluß auf die Vergiftung der Tiere mit den Endotoxinen der Cholerabakterien, den eigentlichen Giftstoffen. Nach R. Pfeiffer sind diese gelösten Toxine ganz etwas anderes als das im Tierkörper durch Resorption der toxischen Bakterienleiber zur Wirkung kommende wahre Infektionsgift. Die Bouillonkulturfiltrate enthalten durch Autolyse mehr oder weniger abgebaute Endotoxine, die in ihrer Struktur außerordentlich vereinfacht sind und deshalb antitoxisch wirkende Schutzstoffe bei der Immunisierung erzeugen können. Praktische Anwendung haben diese antitoxischen Sera bis jetzt noch nicht gefunden.

Typhus.

Bei dem langsameren Krankheitsverlauf des Abdominaltyphus liegen die Aussichten für den Erfolg einer spezifischen Behandlung für diese Krankheit günstiger als für die Cholera, und es wurden auch schon bald von Beumer und Peiper, sowie von Klemperer und Levy Immunsera hergestellt und beim Menschen versucht, doch waren die wenigen behandelten Fälle nicht beweisend. Auch spätere Versuche von Chantemesse und Tavel ergaben keine eindeutigen Erfolge. Das Tavelsche Serum wird vom Schweizerischen Impfinstitut in Bern in den Handel gebracht; nach der Injektion soll die Temperatur noch etwas ansteigen, um dann sehr bald wahrnehmbar zu sinken, ferner soll sehr häufig das Fieber in der Kontinuaperiode durch das Serum den Charakter der Remittens der 3. Periode annehmen.

Wassermann zeigte, daß durch gleichzeitige Injektion von frischem normalem Rinderserum (Komplement) eine nicht schützende Dose Typhusserum immunisierend wirkt, doch läßt sich dies praktisch nicht durchführen, schon deshalb nicht, weil sehr große Mengen eines ganz frischen Serums eingespritzt werden müßten.

Chantemesse gewann aus Typhuskulturen durch Filtration ein von diesen secerniertes, stark wirksames Typhustoxin, von welchem 1 ccm bei intraperitonealer Injektion die tödliche Dosis für Meerschweinchen darstellt. Durch Behandlung von Pferden ließ sich ein Serum herstellen, das antitoxische und antiinfektiöse Eigenschaften besitzen soll. Auch an Kranken hat das Serum angeblich gute Resultate ergeben; bis jetzt wurden von Chantemesse schon mehr als 500 Typhuskranke damit behandelt, wobei die Mortalität 4—6% betrug. Perforationen sollen seltener oder gar nicht mehr vorkommen, wenn das Serum früh genug injiziert wird. Bestätigungen von anderer Seite liegen bis jetzt nicht vor.

Von den Beobachtungen Wassermanns ausgehend, daß die Schutzstoffe bei Typhus in gewissen Organen aufgespeichert sind, stellte Jez ein Antityphusextrakt durch Zerreibung von Knochenmark, Milz, Lymphdrüsen und Thymusdrüse von gegen Typhus immunisierten Kaninchen mit physiologischer Kochsalzlösung her. Diese Extrakte sollen stark immunisierende und auch kurative Eigenschaften besitzen. Die Flüssigkeit wird per os verabreicht; die Menge des bei einem Typhuskranken verwendeten Extraktes betrug 500—800 ccm. Nach Markl besitzt das Extrakt keine antitoxischen, sondern lediglich baktericide Eigenschaften, und zwar in geringerem Grade als das Serum der Tiere, deren Organe zur Erzeugung des Extraktes gedient haben. Von verschiedenen Seiten, namentlich von Eichhorst, wurde über günstige Erfahrungen berichtet, doch läßt sich ein sicheres Urteil nicht abgeben.

E. Fraenkel versuchte eine Behandlung des Typhus mit Injektionen von bei 65° abgetöteten Typhuskulturen und beobachtete wiederholt eine deutliche Beeinflussung der Temperaturkurve. Petruschky benutzt zur Behandlung ein aus abgetöteten Typhuskulturen hergestelltes Präparat, „Typhoin", in Dosen von 0,01—0,02 ccm subkutan über dem großen Röhrenknochen injiziert, als Heilmittel. Nachprüfungen liegen bis jetzt nicht vor.

Ruhr.

Außer der Amöbendysenterie oder, wie sie jetzt allgemein genannt wird, der Amöbenenteritis, gibt es eine Form der Ruhr, bei welcher Amöben nicht gefunden werden, die eigentliche oder epidemische Bazillenruhr, als deren Erreger der von Shiga, sowie von Kruse entdeckte Bazillus anzusehen ist. Besonders beweisend für die ätiologische Bedeutung dieses Bazillus ist die von den verschiedensten Seiten mitgeteilte Beobachtung, daß derselbe von dem Serum des Dysenteriekranken und -rekonvaleszenten noch in starker Verdünnung agglutiniert wird. Im allgemeinen tritt diese Agglutina-

tionsfähigkeit nicht vor dem 7. Tage auf, ist aber nicht konstant, so daß nur eine positive Reaktion von Bedeutung ist.

Auch das Serum von aktiv immunisierten Menschen, denen abgetötete Kulturen eingespritzt werden, enthält nach Kruse agglutinierende Stoffe; ebenso entstehen bei Tieren nach wiederholter Injektion von Ruhrbazillen im Blut Agglutinine, doch ist auch bei lange fortgesetzter Behandlung die Menge derselben gering im Vergleich zu den bei Typhus oder Cholera erreichten Werten. Die Immunisierung von Tieren ist schwierig, da dieselben bei der Behandlung sehr leiden. Kruse gewann bei Hammeln ein Serum, das in der Verdünnung von 1 : 1000 Ruhrbazillen agglutinierte, Martini und Lentz brachten bei Ziegen das Serum bis auf den Agglutinationstiter 1 : 2000. Dieses Serum hatte dagegen ganz schwache bakteriolytische Wirkung; auch die schützende und heilende Eigenschaft war gering. Dagegen gelang es Shiga, durch vorsichtige Vorbehandlung von Pferden ein Serum zu erzeugen, von welchem schon wenige Milligramm Meerschweinchen gegen die Injektion der 5fachen tödlichen Dosis lebender Ruhrbazillenkultur schützten. Bei einer heftigen Ruhrepidemie in Japan mit 22 % Mortalität wurde dieses Serum bei 300 Kranken mit Erfolg angewandt; die Sterblichkeit der damit Behandelten betrug nur $^1/_3$ der Zahl derer, die einer rein medikamentösen Behandlung unterworfen wurden. Die Krankheitsdauer wurde bei den in Heilung übergehenden Fällen von 40 Tagen auf 25 herabgesetzt. Doch muß man zur sicheren Beurteilung des Wertes dieser Behandlung noch weitere Untersuchungen abwarten. Sehr wichtig ist die von Shiga gemachte Beobachtung, daß das von Pferden gewonnene Immunserum im normalen Menschenserum ein passendes Komplement findet. Das Ruhrserum ist das erste in der menschlichen Therapie verwendete Serum, das vom normalen Menschenserum komplettiert wird, und es ist nicht unmöglich, daß dadurch die guten Heilresultate zu stande kamen. Das von Kruse durch Vorbehandlung eines Pferdes hergestellte Serum schützte schon in minimalen Dosen ($^1/_{80000}$) Meerschweinchen gegen die tödliche Infektion und rettete mit Ruhrbazillen infizierte Meerschweinchen noch am 3. Tage nach der Infektion vor dem Tode, der bei unbehandelten Tieren nach 7—10 Tagen eintrat. Ruhrserum, dem etwas normales Menschenserum zugesetzt war, löste im Reagenzglase die Ruhrbazillen auf. Bei

ruhrkranken Menschen (100 Fälle) wurde durch Injektion von 20 ccm Serum die Schwere der Erkrankung gemildert, die Dauer der Erkrankung und der Rekonvaleszenz abgekürzt und die Zahl der Todesfälle von 11 % auf 5 % vermindert. Namentlich ist bei den beiden Serumarten die außerordentlich rasche Abnahme der Zahl der Stuhlgänge als direkter Erfolg der Behandlung anzusehen.

Rosenthal immunisierte Pferde mit Kulturen und Toxin des Dysenteriebazillus und erhielt so ein Serum, das baktericid und antitoxisch wirkte. Bei 157 mit Serumdosen von 20 ccm behandelten Kranken betrug die Sterblichkeitsziffer 4,5 %, bei den Nichtbehandelten 10—11 %; die subjektiven und objektiven Krankheitserscheinungen gingen zurück, der Übergang in die chronische Form war sehr selten. Wurde das Serum im Laufe der ersten drei Tage angewendet, so trat die Genesung rasch nach ein bis zwei Tagen ein. Die bis jetzt erzielten Erfolge berechtigen also zu der Hoffnung einer wirksamen Serumbehandlung der Ruhr.

Febris recurrens.

Die spezifisch baktericide Wirkung des Blutes bezw. des Blutserums von Recurrenskranken stellte Gabritschewsky in der Weise fest, daß er von dem frisch entnommenen Blute eines Fiebernden, welches reichliche Mengen lebender und beweglicher Spirillen enthält, ein kleines Tröpfchen auf einen Objektträger brachte und mit einem gleich großen Tropfen des zu untersuchenden Serums sorgfältig vermischte; zur Kontrolle wurde normales Serum verwendet. Während bei der Anwendung des letzteren die Spirillen viele Tage lang ihre gewöhnliche Form und volle Beweglichkeit bewahrten, tötete das Blutserum eines Menschen, der eben einen Fieberanfall überstanden hatte, die Spirillen nach kurzer Zeit, bei 37° schon innerhalb $^1/_2$—1 Stunde, ab oder veränderte dieselben wenigstens in sehr charakteristischer Weise; sie wurden unter dem Einfluß des baktericiden Serums unbeweglich, quollen auf und nahmen eine eigentümliche körnige Beschaffenheit an. Weitere Untersuchungen mit dem Blutserum in verschiedenen Stadien der Erkrankung zeigten, daß die baktericiden Eigenschaften erst gegen das Ende des einzelnen Fieberanfalles zur Entwicklung gelangen, mit dem kritischen Temperaturabfall ihren Höhepunkt und zwar gleichfalls in kritischer Weise erreichen und nun ganz allmählich wieder ver-

loren gehen. Mit jedem neuen Fieberanfall wird aber die bactericide Wirkung des Blutes immer dauerhafter und Personen, welche die Recurrens durchgemacht haben, behalten monatelang bactericide Stoffe im Blute und sind demgemäß für eine neue Infektion nicht mehr empfänglich. Außer den bactericiden Substanzen werden im Organismus während der Recurrensinfektion auch spezifische Agglutinine gebildet, die ursprünglich frei schwimmenden Spirochaeten gruppieren sich sternförmig aneinander.

Auch das Blut von Affen, die künstlich mit spirillenhaltigem Blute infiziert wurden und an Recurrens erkrankten, besaß vor dem Anfall und während desselben äußerst schwache, nach demselben sehr ausgesprochene spirillenfeindliche Eigenschaften. Gleichzeitig war das Tier immun geworden; eine mehrfach versuchte Infektion mit Recurrensblut blieb ohne Erfolg. Durch kurzes Erhitzen auf 60° wurde das Blut seiner bactericiden Wirkung vollkommen beraubt.

Auf Grund dieser Beobachtungen hielt G. die Bekämpfung des Rückfallfiebers auf dem Wege der Serumbehandlung nicht für aussichtslos. Er stellte bei Pferden ein Immunserum in der Weise her, daß den Tieren spirillenhaltiges Blut injiziert wurde; das so gewonnene Serum zeigte bactericide Eigenschaften gegenüber den Spirillen. Versuche mit diesem Serum von Gabritschewsky und Loewenthal beim Menschen ergaben günstige Resultate. Von 84 behandelten Kranken blieben 39 (47%) ohne Rückfall, 31 (37,3%) bekamen einen und 11 (13,1%) 2 Rückfälle, während von 140 Nichtbehandelten 18 (12,8%) einen, 46 (32,9%) zwei und 65 (46,5%) drei Rückfälle bekamen. Das Serum scheint also von einem gewissen Erfolg zu sein, doch bedarf es noch der weiteren methodischen Prüfung und Vervollkommnung.

Rinderpest.

Kolle und Turner gewannen, wie früher erwähnt, bei Rindern durch Injektion allmählich steigender Dosen von virulentem Rinderpestblut (bis zu 4 Liter) ein hochwirksames Serum, welches, gleichzeitig mit Rinderpestblut injiziert, einen lange dauernden Impfschutz verleiht (Simultanmethode). Dieses Serum hat nach den Erfahrungen dieser Autoren auch deutliche kurative Eigenschaften, wenn es in Dosen von 40—50 ccm injiziert wird. Von 3318 mit Serum behan-

delten Tieren starben 455 = 13,9 %, während sonst die Mortalität bei Rinderpest 85 %, meist 90—95 % beträgt. Eine große Anzahl dieser Tiere war bereits vor der Injektion sichtlich krank. Auch hierbei zeigte sich, daß der Erfolg der Serumbehandlung steigt und fällt, je nachdem dieselbe früh oder spät nach dem Anfang der Krankheit begonnen wird. Die Heilung kann nur dann mit einiger Sicherheit erwartet werden, wenn das Serum innerhalb der ersten drei Tage nach Beginn des Fiebers den kranken Tieren injiziert wird.

Die spezifische Wirkung des Serums ist eine baktericide, sicher keine antitoxische; die Rinderpest stellt somit ein sehr bemerkenswertes Beispiel dar, daß auch mit einem baktericiden Serum unter Umständen die gleichen Heilerfolge zu erzielen sind wie mit antitoxischen Serumarten. Wir können also erwarten, daß wir auch bei anderen baktericiden Serumarten bessere Erfolge erzielen werden, als dies bis jetzt der Fall ist; die fortschreitende Forschung über die Wirkungsweise dieser Sera wird dabei eine wesentliche Unterstützung bieten. Vollständig wirkungslos sind einige andere, von verschiedenen Seiten empfohlene Sera, wie das Syphilisserum (Tommasoli, Héricourt und Richet), das Gelbfieberserum (Sanarelli) und das Lepraserum (Carrasquilla) u. a. Wenn bei diesen Serumarten anscheinend günstige Erfolge von manchen Seiten beobachtet wurden, so handelt es sich dabei sicher nicht um eine spezifische Wirkung, sondern um eine solche des normalen Serums. Dieses scheint nämlich in gewissen Fällen, in großen Dosen injiziert, eine gewisse Beeinflussung des Krankheitsprozesses zu bewirken. So übten bei der Nachprüfung des Marmorekschen Streptokokkenserums durch Petruschky wiederholte Dosen normalen Pferdeserums (50 bis 100 ccm pro die) anscheinend einen mildernden Einfluß auf menschliche Streptokokkeninfektionen aus; ähnliche Beobachtungen wurden auch bei Diphtherie und bei Tuberkulose gemacht. Diese Beeinflussung des Krankheitsverlaufes beim Menschen durch normales Pferdeserum beruht vielleicht darauf, daß durch die Seruminjektion dem menschlichen Organismus Hämolysine in kleinen Mengen einverleibt werden, welche, wie früher (S. 61) erwähnt, eine stimulierende Wirkung auf die blutbereitenden Organe ausüben und so eine Besserung des Krankheitszustandes erzielen. Nach Metschnikoff läßt sich die Wirkung des Lepraserums von Carrasquilla auch dadurch erklären.

In neuerer Zeit wurde auch von verschiedenen Seiten eine serotherapeutische Behandlung des Morbus Basedowii versucht. Insbesondere hat Moebius von der Firma Merck in Darmstadt ein Serum herstellen lassen, das von Hammeln gewonnen wird, denen man etwa 6 Wochen vor dem ersten Aderlaß die Schilddrüse exstirpiert hat (Antithyreoidin-Moebius). Der von Moebius angeregten Verwendung des Serums gegen Morbus Basedowii gingen folgende Erwägungen voraus: die Erkenntnis, daß die Basedowsche Krankheit eine Vergiftung durch Stoffe sein müsse, die in der Schilddrüse enthalten seien, hatte zunächst dahin geführt, durch Exstirpation dieser Drüse oder eines Teils derselben Besserung zu erzielen, besonders, nachdem sich die früher jahrelang geübte Behandlung mit Schilddrüsentabletten in den meisten Fällen als nutzlos erwiesen hatte. Um die jedoch unter Umständen höchst gefahrvolle Operation zu umgehen, suchte man bald nach anderen Methoden zur Bekämpfung der Krankheit. Man fußte dabei auf der Annahme, daß der schilddrüsenlose Organismus Schutzstoffe bilde, durch welche die bei der Basedowkrankheit gebildeten giftigen Stoffe gebunden oder neutralisiert werden würden.

Diese Ansicht war zuerst von Ballet und Enriquez, die das Serum thyreoidektomierter Hunde mit Erfolg Basedowpatienten injizierten, und von Lanz ausgesprochen worden, der die an Morbus Basedowii Erkrankten mit Erfolg Milch von thyreoidektomierten Tieren trinken ließ. Da sich bei der dauernden Darreichung solcher Milch Schwierigkeiten herausstellten, so wurde von Burghard durch Alkoholfällung der wirksame Bestandteil aus der Milch von entkropften Ziegen hergestellt, das Rodagen; mit diesem Mittel wurden bereits günstige Erfolge erzielt. Moebius beabsichtigte zunächst Thyreoid-Serum subkutan anzuwenden. Diese Methode bewährte sich aber nicht; dagegen sah er von der internen Darreichung Erfolge; er verordnete, 5 Gramm Thyreoid-Serum jeden zweiten Tag in einem Eßlöffel voll Wein zu nehmen, und konstatierte bald Verkleinerung des Kropfes; auch wurden in zwei Fällen die Schilddrüsen auffallend weicher. Es besserte sich das Allgemeinbefinden, die Pulszahl nahm ab, das Zittern hörte auf. Üble Nebenwirkungen wurden nach der Darreichung des Thyreoid-Serums nicht wahrgenommen. Auch von anderer Seite wurde über günstige Erfolge berichtet.

Endlich sind noch die Versuche von Weisbecker, Huber u. a. zu erwähnen, welche bei verschiedenen akuten Infektionskrankheiten (Masern, Scharlach, Typhus, Pneumonie und Diphtherie) Heilversuche mit menschlichem Rekonvaleszentenserum ausführten. Das Blut wurde kurz nach der völligen dauernden Entfieberung den Rekonvaleszenten entnommen und das daraus gewonnene Serum in Mengen von 10 ccm den Kranken injiziert. Wiederholt wurde angeblich eine günstige Beeinflussung des Verlaufes der Krankheit beobachtet, doch ist die Zahl der Behandelten für eine Beurteilung des Wertes dieser Methode noch viel zu gering; wie Kretz mit Recht hervorhebt, fehlt ihr jede theoretische Begründung, da wir zur Herstellung von wirksamen Serumarten wiederholte, sich steigernde Gift- und Bakterienmengen einführen, eine solche künstliche Steigerung der Immunität fehlt aber selbstverständlich in allen Fällen der spontanen Abheilung natürlicher Infektionen. Außerdem wird die Anwendung in der Praxis erschwert oder fast unmöglich gemacht durch die Schwierigkeit der Beschaffung des Serums in den nötigen Mengen.

Literatur.*)

Abel. Über die Schutzkraft des Blutserums von Diphtherierekonvaleszenten und gesunden Individuen gegen tödliche Dosen von Diphtheriebazillenkulturen und Diphtheriebazillengift bei Meerschweinchen. Zentralbl. für Bakt. Bd. XVII. 1895.

Aronson. Die Grundlagen und Aussichten der Blutserumtherapie. Berliner Klinik. 1894.

— Experimentelle Untersuchungen über Diphtherie und die immunisierende Substanz des Blutserums. Berl. klin. Wochenschrift. 1893.

— Untersuchungen über Streptokokken und Antistreptokokkenserum. Berl. klin. Wochenschrift. 1902.

Arrhenius. Die Anwendung der physikalischen Chemie auf die Serumtherapie. Arbeiten aus dem K. Gesundheitsamt. Bd. XX. 1904.

Aschoff. Ehrlichs Seitenkettentheorie und ihre Anwendung auf die künstlichen Immunisierungsprozesse. Jena 1902.

Ascoli. Isoagglutinine und Isolysine menschlicher Blutsera. Münchener med. Wochenschrift. 1901.

Baginsky. Die Serumtherapie der Diphtherie nach den Beobachtungen im Kaiser- und Kaiserin-Friedrich-Krankenhaus in Berlin. Berlin 1895.

Bail. Untersuchungen über die Beeinflussung der Serumalexine durch Bakterien. Archiv für Hyg. Bd. XXXV. 1899.

— Versuche über Typhusagglutinine und Präcipitine. Dieselbe Zeitschrift. Bd. XLII. 1902.

— Untersuchungen über Typhus- und Choleraimmunität. Archiv für Hygiene. Bd. LII. 1905.

Bang. Die Verwendung des Tuberkulins in dem Kampfe gegen die Tuberkulose des Rindviehs. Deutsche Zeitschrift für Tiermedizin XXII. 1896.

Baumgarten und Walz. Über den Heilwert des neuen Kochschen Tuberkulins etc. Zentralbl. f. Bakt. Bd. XXII. 1898.

Baumgarten. Beiträge zur Lehre von der natürlichen Immunität. Berl. klin. Wochenschrift. 1899.

— Mikroskopische Untersuchungen über Hämolyse im heterogenen Serum. Berl. klin. Wochenschr. 1901.

— Weitere Untersuchungen über Hämolyse im heterogenen Serum. Berl. klin. Wochenschr. 1902.

Beck. Über die diagnostische Bedeutung des Kochschen Tuberkulins. Deutsche med. Wochenschrift. 1899.

— und Rabinowitsch. Über den Wert und die Bedeutung der Arloing-Courmontschen Serumreaktion. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XXXVII. 1901.

*) Eingehende Literaturangaben über die Theorie der Immunität finden sich bei Aschoff, v. Dungern (Die Antikörper), Köhler (Das Agglutinationsphänomen), Kolle-Wassermann. Handbuch der pathog. Mikroorganismen. Bd. IV. (Immunität), Metschnikoff (Immunität), Roemer (Die Ehrlichsche Seitenkettentheorie), Sachs (Die Hämolysine, Cytotoxine).

v. Behring. Über die Ursache der Immunität von Ratten gegen Milzbrand. Zentralblatt f. klin. Med. 1888.
— und Nissen. Über bakterienfeindliche Eigenschaften verschiedener Serumarten. Zeitschr. f. Hyg. Bd. VIII. 1890.
— und Kitasato. Über das Zustandekommen der Diphtherieimmunität und der Tetanusimmunität bei Tieren. Deutsche med. Wochenschrift. 1890.
— Untersuchungen über das Zustandekommen der Diphtherieimmunität bei Tieren. Deutsche med. Wochenschrift. 1890.
— Die Blutserumtherapie bei Diphtherie und Tetanus. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XII. 1892.
— und Wernicke. Über Immunisierung und Heilung von Versuchstieren bei Diphtherie. Ebenda.
— Über Immunisierung und Heilung von Versuchstieren beim Tetanus. Ebenda.
— Die Blutserumtherapie I, II. Leipzig 1892.
— und Knorr. Über den Immunisierungswert und Heilwert des Tetanusheilserums bei weißen Mäusen. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XIII. 1893.
— Geschichte der Diphtherie. Leipzig 1893.
— Gesammelte Abhandlungen zur ätiologischen Therapie von ansteckenden Krankheiten. Leipzig 1893.
— und Ransom. Choleragift und Choleraantitoxin. Deutsche med. Wochenschrift. 1895.
— Antitoxin-therapeutische Probleme. Fortschritte der Medizin. 1898.
— und Ransom. Über Tetanusgift und Tetanusantitoxin. Deutsche med. Wochenschr. 1898.
— Allgemeine Therapie der Infektionskrankheiten. Einzel-Abteilung des Lehrbuches der allg. Therapie von Eulenburg und Samuel. Wien 1899.
— Wertbestimmung und Verwendung des Tetanusantitoxins in der menschenärztlichen und tierärztlichen Praxis. Deutsche med. Wochenschr. 1900.
— Roemer und Ruppel. Tuberkulose. Beitr. zur exp. Therapie. Marburg 1902.
— Ätiologie und ätiologische Therapie des Tetanus. Beiträge zur exp. Therapie. Heft 7. Berlin 1904.
Beiträge zur Schutzimpfung gegen Typhus. Veröffentl. aus dem Gebiet des Militärsanitätswesens. Heft 28. Berlin 1905.
Belfanti und Carbone. Produzione di sostanze tossiche nel siero di animali inoculati con sangue eterogeneo. Giorn. della R. Akad. di med. di Torin. 1898.
Beobachtungen und Untersuchungen über die Ruhr (Dysenterie). Veröffentl. auf dem Gebiete des Militärsanitätswesens. Heft 20. Berlin 1902.
Beumer und Peiper. Über die immunisierende und heilende Wirkung antitoxischen Hammelserums gegen das Typhusgift. Zeitschr. f. klin. Medizin. 1895.
Bitter. Über die Haffkinesche Schutzimpfung gegen Pest etc. Zeitschrift für Hyg. Bd. XXX. 1899.
Blumenthal. Über die Veränderungen des Tetanusgiftes im Tierkörper und seine Beziehungen zum Antitoxin. Deutsche med. Wochenschr. 1898.
— und Jakob. Zur Serumtherapie des Tetanus. Berl. klin. Wochenschr. 1898.
Bordet. Mode d'action des sérums préventifs. Annales de l'Institut Pasteur. 1890.
— Contribution à l'étude du sérum antistreptococcique. Dieselbe Zeitschr. 1897.
— Le mécanisme de l'agglutination. Dieselbe Zeitschrift. 1899.
— Les Sérums hémolytiques. Dieselbe Zeitschrift. 1900.
— Sur le mode d'action des sérums cytolytiques. Dieselbe Zeitschrift. 1901.
Brieger, Kitasato und Wassermann. Über Immunität und Giftfestigung. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XII. 1892.
— und Ehrlich. Über Übertragung von Immunität durch Milch. Deutsche med. Wochenschr. 1892.
— und Ehrlich. Beiträge zur Kenntnis der Milch immunisierter Tiere. Zeitschrift f. Hyg. Bd. XIII. 1893.
— und Cohn. Beiträge zur Konzentrierung der gegen Wundstarrkrampf schützenden Substanz aus der Milch. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XV. 1893.

Brieger und Boer. Über Antitoxine und Toxine. Zeitschr. f. Hyg. 1896.
— — Über die Toxine der Diphtherie und des Tetanus. Deutsche med. Wochenschrift 1896.
Bruck. Beiträge zur Kenntnis der Antitoxinbildung. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XLVIII. 1904.
Buchner. Über bakterientötende Wirkung des zellenfreien Blutserums. Zentralblatt f. Bakteriologie. Bd. V. und VI. 1889.
— Untersuchungen über die bakterienfeindlichen Wirkungen des Blutes und des Blutserums. Archiv f. Hyg. Bd. X. 1890.
— Über Hemmung der Milzbrandinfektion und das aseptische Fieber. Berliner klinische Wochenschr. 1890.
— Die chemische Reizbarkeit der Leukocyten und deren Beziehung zur Entzündung und Eiterung. Berl. klin. Wochenschr. 1890.
— Über Bakteriengifte und Gegengifte. Münch. med. Wochenschr. 1893.
— Beruht die Wirkung des Behringschen Heilserums auf Giftzerstörung? Berliner klin. Wochenschrift. 1894.
— Neuere Fortschritte in der Immunitätsfrage. Münch. med. Wochenschr. 1894.
— Die Gewinnung der aktiven löslichen Zellprodukte für den Chemismus der Zelle. Münch. med. Wochenschr. 1897.
— Gewinnung von plasmatischen Zellsäften niederer Pilze. Ebendaselbst.
— Über die Phagocytentheorie. Ebendaselbst.
— Über die Schutzvorrichtungen des Organismus und deren Beeinflussung zum Zweck der Abwehr von Infektionsprozessen. Münch. med Wochenschr. 1899.
— Immunität. Münch. med. Wochenschr. 1900.
— Sind die Alexine einfache oder komplexe Körper? Berl. klin. Wochenschr. 1901.
— Schutzimpfung u. andere individuelle Schutzmaßregeln. Penzoldt-Stintzing, Handbuch der speziellen Therapie innerer Krankheiten. Bd. I. Jena 1901.
Calmette. Contribution à l'étude des venins, des toxins et des sérums antitoxiques. Annales de l'Inst. Pasteur. 1895.
— Sur le venin des serpents et sur l'emploi du sérum antivenimeux. Ebendaselbst.
Casper. Immunität bei Maul- und Klauenseuche. Handbuch von Kolle-Wassermann. Bd. IV.
Cole. Experimenteller Beitrag zur Typhusimmunität. Zeitschrift für Hygiene. Bd. XLVI. 1904.
Conradi. Baktericidie und Milzbrandinfektion. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XXXIV. 1900.
— Über die Bildung bakterieider Stoffe bei der Autolyse. Beitr. zur chem. Physiol. und Path. Bd. I. 1901.
Cornet und A. Meyer. Immunität bei Tuberkulose. Handbuch von Kolle-Wassermann. Bd. IV.
Denys und van de Velde. Sur la production d'une antileukocidine chez les lapins vaccinés contre le staphylocoque pyogène. La Cellule XI.
Deutsch und Feistmantel. Die Impfstoffe und Sera. Leipzig 1903.
Dieudonné. Ergebnisse der Sammelforschung über das Diphtherieheilserum etc. Arbeiten aus dem K. Gesundheitsamt. Bd. XIII. 1897.
— Immunität bei Pest. Handbuch von Kolle-Wassermann. Bd. IV.
Doenitz. Über das Antitoxin des Tetanus. Deutsche med. Wochenschr. 1897.
— Bericht über die Tätigkeit des kgl. Institutes für Serumforschung. Klin. Jahrb. Bd. VII. 1900.
— Über die Grenzen der Wirksamkeit des Diphtherieheilserums. Arch. de Pharmakol. 1899.
— Die Immunität. Deutsche Klinik. Bd. 1. 1903.
— Die Wertbemessung der Schutz- und Heilsera. Handbuch von Kolle-Wassermann. Bd. 4.
Dunbar. Zur Ursache und spezifischen Heilung des Heufiebers. München und Berlin 1903.

Dungern, v. Globulicide Wirkungen des tierischen Organismus. Münch. med. Wochenschr. 1899.
— Spezifisches Immunserum gegen Epithel. Münch. med. Wochenschr. 1899.
— Beiträge zur Immunitätslehre. Dieselbe Zeitschr. 1900.
— Die Antikörper. Jena 1903.
Ehrlich. Experimentelle Untersuchungen über Immunität. 1. Über Ricin. 2. Über Abrin. Deutsche med. Wochenschr. 1891.
— Über Immunität durch Vererbung und Säugung. Zeitschrift für Hygiene. Bd. XII. 1892.
— und Wassermann. Über die Gewinnung der Diphtherie-Antitoxine aus Blutserum und Milch immunisierter Tiere. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XVIII. 1894.
— Kossel und Wassermann. Über Gewinnung und Verwendung des Diphtherieheilserums. Deutsche med. Wochenschr. 1894.
— Zur Kenntnis der Antitoxinwirkung. Fortschritte der Med. 1897.
— Wertbestimmung des Diphtherieheilserums. Klinisches Jahrbuch. 1897.
— Über die Konstitution des Diphtheriegiftes. Deutsche med. Wochenschr. 1898.
— und Morgenroth. Über Hämolysine. I.—VI. Berliner klin. Wochenschr. 1899, 1900, 1901.
— Croonian Lecture. 1900.
— Toxines et Antitoxines. XIII, Congrès internat. de médecine. Paris 1900.
— Über Toxine und Antitoxine. Therapie der Gegenwart. 1901.
— Schlußbetrachtungen. Notnagel, Spez. Pathol. Bd. VIII. 1901.
— Die Schutzstoffe des Blutes. Deutsche med. Wochenschr. 1901.
— Über die Beziehungen von chemischer Konstitution, Verteilung und pharmakologischer Wirkung. Festschrift Leyden. 1902.
— und Sachs. Über die Vielheit der Komplemente des Serums. Berl. klin. Wochenschr. 1902.
— Gesammelte Arbeiten zur Immunitätsforschung. Berlin 1904.
— und Morgenroth. Wirkung und Entstehung der aktiven Stoffe im Serum nach der Seitenkettentheorie. Handb. von Kolle-Wassermann. Bd. IV.
Eisenberg. Über Isoagglutinine und Isolysine in menschlichen Seris. Wiener klin. Wochenschr. 1901.
Emmerich und Fowitzky. Die künstliche Erzeugung von Immunität gegen croupöse Pneumonie und die Heilung dieser Krankheit. Münchener med. Wochenschr. 1891.
— und Mastbaum. Die Ursache der Immunität, die Heilung von Infektionskrankheiten, speziell des Rotlaufs der Schweine und ein neues Schutzimpfungsverfahren gegen diese Krankheit. Arch. f. Hyg. 1891.
— und Tsuboi. Versuch der Immunisierung von Schweinen gegen Rotlauf. Deutsche tierärztl. Wochenschr. 1893.
— und Loew. Bakteriolytische Enzyme als Ursache der erworbenen Immunität etc. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XXXI. 1899.
— — Die künstliche Darstellung der immunisierenden Substanzen (Nukleasen-Immunproteïdin). Zeitschr. f. Hyg. Bd. XXXVI.
— — und Korschun. Die bakteriolytische Wirkung der Nukleasen als Ursachen der natürlichen und künstlichen Immunität. Zentralblatt f. Bakteriol. 1902.
Ficker. Über ein Typhusdiagnostikum. Berl. klin. Wochenschr. 1903.
Flügge. Grundriß der Hygiene. 5. Auflage. Leipzig 1902.
von Fodor. Über die Alkalicität des Blutes und Infektion. Zentralbl. f. Bakt. Bd. XVII. 1895.
Fraenkel, C. Immunisierungsversuche bei Diphtherie. Berliner klin. Wochenschrift. 1890.
— und Sobernheim. Versuche über das Zustandekommen der künstlichen Immunität. Hyg. Rundschau. 1894.
Friedberger. Die baktericiden Sera. Handbuch von Kolle-Wassermann. Bd. IV.

Friedmann, F. Zur Frage der aktiven Immunisierung gegen Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr. 1904.
Gengou. Contribution à l'étude de l'origine de l'alexine des serums normaux. Annales de l'Inst. Pasteur 1901.
Graßberger und Schattenfroh. Über das Rauschbrandgift und ein antitoxisches Serum. Leipzig und Wien. 1904.
Gruber und Durham. Eine neue Methode zur raschen Erkennung des Choleravibrio und des Typhusbazillus. Münch. med. Wochenschr. 1896.
— Über aktive und passive Immunität gegen Cholera und Typhus etc. Wiener klinische Wochenschr. 1896.
— Beiträge zur Serumdiagnostik des Typhus abdominalis. Münchener med. Wochenschr. 1897.
— Zur Theorie der Agglutination. Münch. med. Wochenschr. 1899.
— Zur Theorie der Antikörper. I. Über die Antitoxinimmunität. II. Über Bakteriolyse und Hämolyse. Münch. med. Wochenschr. 1901.
— Toxin und Antitoxin. Münch. med. Wochenschr. 1903.
Haffkine. The plague prophylactic. Indian Medical Gazette. 1897.
Hahn, M. Über die Beziehung der Leukocyten zur baktericiden Wirkung des Blutes. Archiv f. Hyg. Bd. XXV. 1896.
— Über die Steigerung der natürlichen Widerstandsfähigkeit durch Erzeugung von Hyperleukocytose. Dieselbe Zeitschrift. Bd. XXVIII. 1897.
— Immunisierungs- und Heilungsversuche mit den plasmatischen Zellsäften von Bakterien. Münch. med. Wochenschr. 1897.
— und Trommsdorff. Über Agglutinine. Münch. med. Wochenschr. 1900.
— Natürliche Immunität. Handbuch von Kolle-Wassermann. Bd. IV.
Hegeler. Über die Ursachen der baktericiden Serumwirkung. Zeitschr. für Hyg. Bd. XXXVII. 1901.
Heim. Blut, Körperzellen und Bakterien. Münch. med. Wochenschr. 1901.
Hetsch. Die Grundlagen der Serumdiagnostik und deren Bedeutung für den Praktiker. Moderne ärztliche Bibliothek. Heft 12. Berlin 1904.
— Choleraimmunität. Handbuch von Kolle-Wassermann. Bd. 4.
Hutyra. Schutzimpfungen gegen Milzbrand und Rotlauf der Schweine. Monatshefte für prakt. Tierheilkunde. Bd. VI.
Issaëff. Untersuchungen über die künstliche Immunität gegen Cholera. Zeitschrift für Hygiene. Bd. XVI. 1894.
Jez. Über Typhusbehandlung mit einem Antityphusextrakt. Wiener med. Wochenschrift 1899.
Joest. Immunität bei Schweineseuche und Schweinepest. Handbuch von Kolle-Wassermann. Bd. IV.
Kempner. Beitrag zur Lehre von der Fleischvergiftung. Das Antitoxin des Botulismus. Zeitschrift f. Hyg. Bd. XXVI. 1898.
Kisskalt. Beiträge zur Lehre von der natürlichen Immunität. Zeitschr. f. Hygiene. Bd. XLVII. 1904.
Kitasato. Eyperimentelle Untersuchungen über das Tetanusgift. Zeitschrift f. Hygiene. Bd. X. 1891.
Kitt. Über Rauschbrandschutzimpfung mit Reinkulturen. Monatshefte f. praktische Tierheilkunde. Bd. V. 1893.
— Serumimpfung gegen Rauschbrand. Dieselbe Zeitschrift. 1899.
— Immunität und Schutzimpfungen bei Geflügelcholera.
— Immunität und Schutzimpfung bei Septicaemia haemorrhagica.
— Immunität und Schutzimpfungen bei Rauschbrand der Rinder. Handbuch von Kolle-Wassermann. Bd. IV.
Klemensiewicz und Escherich. Über einen Schutzkörper im Blute der von Diphtherie geheilten Menschen. Zentralbl. f. Bakt. Bd. XIII. 1893.
Klemperer, G. und F. Versuche über Immunisierung und Heilung bei der Pneumokokkeninfektion. Berl. klin. Wochenschr. 1891.

Knorr. Experimentelle Untersuchungen über die Grenze der Heilungsmöglichkeit des Tetanus durch Tetanusheilserum. Habilitationsschrift. Marburg 1895.
— Die Entstehung des Tetanusantitoxins im Tierkörper etc. Fortschritte der Medizin. 1897.
— Das Tetanusgift und seine Beziehungen zum tierischen Organismus. Münchener med. Wochenschrift. 1898.
— Die Tetanuserkrankung und ihre Bekämpfung. Monatshefte für praktische Tierheilkunde. Bd. X. 1898.
Koch, R. Weitere Mitteilungen über ein Heilmittel gegen Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschrift. 1890.
— Über neue Tuberkulinpräparate. Dieselbe Zeitschrift. 1897.
— Berichte über seine in Kimberley ausgeführten Experimentalstudien zur Bekämpfung der Rinderpest. Deutsche med. Wochenschrift. 1897.
— Über die Agglutination des Tuberkelbazillus und über die Verwertung dieser Agglutination. Deutsche med. Wochenschr. 1901.
Köhler. Das Agglutinationsphänomen. Klinisches Jahrbuch. Bd. VIII. 1901. (614 Literaturangaben.)
Kolle und Otto. Untersuchungen über die Pestimmunität. Zeitschr. f. Hygiene. Bd. XLV. 1904.
Kolle. Die aktive Immunisierung gegen Cholera nach Haffkines Verfahren in Indien ausgeführt. Zentralbl. f. Bakt. Bd. XII. 1896.
— Zur aktiven Immunisierung des Menschen gegen Cholera. Ebendaselbst.
— Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Schutzimpfung des Menschen gegen Cholera asiatica. Deutsche med. Wochenschrift. 1897.
— und Turner. Über Schutzimpfungen und Heilserum bei Rinderpest. Zeitschrift für Hygiene. Bd. XXIX. 1899.
— Beiträge zur Serotherapie. Berliner klin. Wochenschrift. 1899.
— und Martini. Über Pest. Deutsche med. Wochenschrift. 1902.
— — Berichte über die Wertbestimmung des Pariser Pestserums. Klin. Jahrb. Bd. IX. 1902.
— Aktive Immunität mit besonderer Berücksichtigung der Schutzimpfung. Handbuch von Kolle-Wassermann. Bd. IV.
— Über den Stand der Typhusschutzimpfungsfrage auf Grund der neuesten Untersuchungen. Deutsche med. Wochenschrift. 1905.
Kossel, H. Die Behandlung der Diphtherie mit Behrings Heilserum. Berlin 1895.
— Zur Kenntnis des Diphtheriegiftes. Zentralbl. f. Bakt. Bd. XIX. 1896.
— Zur Kenntnis der Antitoxinwirkung. Berliner klin. Wochenschrift. 1898.
Kraus, R. Über spezifische Reaktionen in keimfreien Filtraten von Cholera etc. Wiener klin. Wochenschrift. 1897.
— Über die diagnostische Verwertbarkeit der spezifischen Niederschläge. Wien. med. Wochenschr. 1901.
Kraus, R. und Clairmont. Über Hämolysine und Antihämolysine. Wien. klin. Wochenschr. 1900.
— und Ludwig. Über Bakteriohämagglutinine und Antihämagglutinine. Wien. klin. Wochenschr. 1902.
— Über spezifische Niederschläge (Präcipitine). Handb. von Kolle-Wassermann. Bd. IV.
— und Lipschütz. Über Bakterienhämolysine und Antihämolysine. Zeitschr. f. Hygiene. Bd. XLVI. 1904.
Kretz. Die Anwendung der Bakteriologie in der praktischen Medizin. Wien 1903.
Kruse. Über die Ruhr als Volkskrankheit und ihr Erreger. Deutsche med. Wochenschr. 1900.
— Weitere Untersuchungen über die Ruhr und die Ruhrbazillen. Deutsche med. Wochenschr. 1901.
— Die Blutserumtherapie bei der Dysenterie. Dieselbe Zeitschr. 1903.

Landmann. Über eine neue Methode der Tuberkulose-Toxin-Behandlung. Hyg. Rundschau. 1900.
Landsteiner. Über die Wirkung des Choleraserums außerhalb des Tierkörpers. Zentralbl. f. Bakt. Bd. XXIII. 1898.
— Zur Kenntnis der spezifisch auf Blutkörperchen wirkenden Sera. Zentralbl. f. Bakt. Bd. XXV. 1899.
— Über Agglutinationserscheinungen normalen menschlichen Blutes. Wien. klin. Wochenschr. 1901.
— Zur Kenntnis der antifermentativen, lytischen und agglutinierenden Wirkung des Blutserums und der Lymphe. Zentralbl. f. Bakt. Bd. XXVII. 1900.
— und Sturli. Über die Hämagglutinine normaler Sera. Wien. klin. Wochenschrift. 1902.
— Über Serumagglutinine. Münch. med. Wochenschr. 1902.
Lentz. Dysenterie. Handbuch der pathog. Mikroorganismen von Kolle-Wassermann. Bd. II. Jena 1902.
— Immunität bei Typhus.
— Immmunität bei Ruhr. Handbuch von Kolle-Wassermann. Bd. IV.
Libbert und Praussnitz. Zur Serumbehandlung des Heufiebers. Berliner klin. Wochenschrift. 1904.
Lingelsheim v. Ätiologie und Therapie der Streptokokkeninfektionen. Berlin 1899.
— Ätiologie und Therapie der Staphylokokkeninfektionen. Berlin 1900.
— Über die Bedeutung der Salze für die baktericide Wirkung des Serums. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XXXVII. 1901.
— Immunität bei Tetanus.
— Streptokokkenimmunität. Handbuch von Kolle-Wassermann. Bd. IV.
Lipstein. Über Immunisierung mit Diphtheriebazillen. Deutsche med. Wochenschrift. 1902.
Loeffler und Abel. Über die spezifischen Eigenschaften der Schutzkörper im Blute Typhus- und Coli-immuner Tiere. Zentralbl. f. Bakt. Bd. XIX. 1896.
— und Frosch. Berichte der Kommission zur Erforschung der Maul- und Klauenseuche. Deutsche med. Wochenschr. 1898.
— Schutzimpfung gegen Maul- und Klauenseuche. Deutsche tierärztl. Wochenschrift 1899 und Festschrift für R. Koch. Jena 1904.
London. Über Cytolysine. Zentralbl. f. Bakt. Bd. XXXII. 1902.
Lorenz. Ein Schutzimpfungsverfahren gegen Schweinerotlauf. Zentralbl. f. Bakt. Bd. XIII. 1893.
— Schutzimpfungsversuche gegen Schweinerotlauf mit Anwendung eines aus Blutserum immunisierter Tiere hergestellten Impfpräparates. Zentralbl. f. Bakt. Bd. XV. 1894.
— Die Bekämpfung des Schweinerotlaufs durch Schutzimpfung. Zentralbl. f. Bakt. Bd. XX. 1896.
Lubarsch. Untersuchungen über die Ursache der angeborenen und erworbenen Immunität. Berlin 1891.
Lustig und Galeotti. Schutzimpfung gegen Beulenpest. Deutsche med. Wochenschrift 1897.
Madsen. Über Tetanolysin. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XXXII. 1899.
— Über Heilversuche im Reagenzglase. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XXXII. 1899.
Malkoff. Beitrag zur Frage der Agglutination der roten Blutkörperchen. Deutsche med. Wochenschr. 1900.
Marmorek. Le streptocoque et le sérum antistreptococcique. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1895.
— Die Arteinheit der für den Menschen pathogenen Streptokokken. Berl. klin. Wochenschr. 1902.
Marx. Die Wertbestimmung des Schweinerotlaufserums. Deutsche tierärztliche Wochenschrift. 1901.
— Über die tetanusgiftneutralisierende Eigenschaft des Gehirns. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XL. 1902.

Marx. Diagnostik, Serumtherapie u. Prophylaxe. Bibliothek v. Coler. Bd. IX. 1902.
— Zur Einführung in die Serodiagnostik. Zeitschr. f. Tiermedizin. Bd. VI. 1902.
— Lyssaimmunität. Handbuch von Kolle-Wassermann. Bd. IV.
Menzer. Serumbehandlung bei akutem und chronischem Gelenkrheumatismus. Zeitschr. f. klin. Medizin. Bd. XLVII. 1902.
Mertens, V. Beiträge zur Immunitätsfrage. Deutsche med. Wochenschr. 1901.
Metschnikoff. Études sur l'immunité. Annales de l'institut Pasteur. 1891 und 1892.
— L'état actuel de la question de l'immunité. Dieselbe Zeitschr. 1894.
— Roux et Taurelli-Salimbeni. Toxine et antitoxine cholérique. Dieselbe Zeitschr. 1896.
— Sur la peste bubonique. Dieselbe Zeitschr. 1897.
— Immunität. Weyls Handbuch der Hygiene. Jena 1897.
— Immunität bei Infektionskrankheiten. Übersetzung von E. Meyer. Jena 1902.
— Die Lehre von den Phagocyten und deren experimentelle Grundlagen. Handbuch von Kolle-Wassermann. Bd. IV.
Meyer und Ransom. Untersuchungen über den Tetanus. Arch. f. exper. Pathologie und Pharmakol. Bd. XLIX. 1903.
Morgenroth. Über die Antikörper der Labenzyme. Zentralbl. f. Bakt. Bd. XXVI. 1899.
— Zur Kenntnis des Tetanus des Frosches. Arch. intern. de Pharmacodyn. T. 7. 1900.
— Toxine und Toxoide. Eulenburgs Realencyklopädie. Bd. VIII.
— Über die Erzeugung hämolytischer Amboceptoren durch Seruminjektion. Münch. med. Wochenschr. 1902.
— und Sachs. Über die Komplettierbarkeit der Amboceptoren. Berl. klin. Wochenschr. 1902.
— Die Vererbungsfrage in der Immunitätslehre. Handbuch von Kolle-Wassermann. Bd. IV.
Moser. Über die Behandlung des Scharlachs mit einem Scharlachstreptokokkenserum. Wien. klin. Wochenschr. 1902.
Moxter. Über die Wirkungsweise der bakterienauflösenden Substanzen der tierischen Säfte. Zentralbl. f. Bakt. Bd. XXVI. 1899.
Müller, G. Über Agglutinine normaler Tiersera. Darmstadt 1901.
— K. Der Milzbrand der Ratten. Fortschritte der Medizin. 1893.
— P. Über Antihämolysine. Zentralbl. f. Bakt. Bd. XXIX. 1901.
— Vorlesungen über Infektion und Immunität. Jena 1904.
— Über den Einfluß künstlicher Stoffwechselalterationen auf die Produktion der Antikörper. Archiv f. Hygiene. Bd. LI. 1904.
Néfédieff. Sérum nephrotoxique. Annales de l'Inst. Pasteur. T. 15. 1901.
Neisser, E. und Döring. Zur Kenntnis der hämolytischen Eigenschaften des menschlichen Serums. Berl. klin. Wochenschr. 1901.
— M. Über die Vielheit der im normalen Serum vorkommenden Antikörper. Deutsche med. Wochenschr. 1900.
— und Lubowski. Läßt sich durch Einspritzung von agglutinierten Typhusbazillen eine Agglutininproduktion hervorrufen? Zentralbl. f. Bakteriologie. Bd. XXX. 1901.
— und Wechsberg. Über die Wirkungsart baktericider Sera. Münch. med. Wochenschr. 1901.
— — Über das Staphylotoxin. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XXXVI. 1901.
— M. und Shiga. Über freie Receptoren von Typhus- und Dysenteriekranken. Deutsche med. Wochenschr. 1903.
— Staphylokokkenimmunität. Handbuch von Kolle-Wassermann. Bd. IV.
Neufeld. Über die Agglutination der Pneumokokken und über die Theorie der Agglutination. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XL. 1902.
Nissen. Zur Kenntnis der bakterienfeindlichen Eigenschaft des Blutes. Zeitschrift f. Hyg. Bd. VI. 1889.

Nutall. Experimente über den bazillenfeindlichen Einfluß des tierischen Körpers. Zeitschr. f. Hyg. Bd. IV. 1888.
Paltauf. Die Agglutination. Handbuch von Kolle-Wassermann. Bd. IV.
Petersen. Über Immunisierung und Serumtherapie bei der Staphylomykose. Bruns Beiträge zur klin. Chirurgie. Bd. XIX. 1897.
Petruschky. Die Einwirkungen des lebenden Froschkörpers auf den Milzbrandbazillus. Zeitschr. f. Hyg. Bd. VII. 1889.
— Über Antistreptokokkenserum. Dieselbe Zeitschrift. Bd. XXII. 1896.
— Die wissenschaftlichen Grundlagen und die bisherigen Ergebnisse der Serumtherapie. Volkmanns Sammlung klin. Vorträge. Leipzig 1898.
— Die spezifische Behandlung der Tuberkulose. Referat erstattet auf der 71. Naturforscherversammlung.
Pfaundler. Eine neue Form der Serumreaktion auf Coli- und Proteusbazillen. Zentralbl. f. Bakt. Bd. XXIII. 1898.
— Spezielle Immunitätslehre betr. Bakt. coli. Handbuch von Kolle-Wassermann. Bd. IV.
Pfeiffer, R. und Wassermann. Untersuchungen über das Wesen der Choleraimmunität. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XIV. 1893.
— und Issaëff. Über die spezifische Bedeutung der Choleraimmunität. Dieselbe Zeitschrift. Bd. XVII. 1894.
— R. Die Differentialdiagnose der Vibrionen der Cholera mit Hilfe der Immunisierung. Dieselbe Zeitschrift. Bd. XIX. 1895.
— Über die spezifische Immunitätsreaktion der Typhusbazillen. Deutsche med. Wochenschrift. 1894.
— Weitere Mitteilungen über die spezifischen Antikörper der Cholera. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XX. 1895.
— Ein neues Grundgesetz der Immunität. Deutsche med. Wochenschr. 1896.
— R. und Vagedes. Beiträge zur Differentialdiagnose der Choleravibrionen. Zentralbl. f. Bakt. 1896.
— und Kolle. Weitere Untersuchungen über die spezifische Immunitätsreaktion der Choleravibrionen im Tierkörper und im Reagenzglase. Zentralbl. f. Bakt. 1896.
— — Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Schutzimpfung des Menschen gegen Typhus abdominalis. Deutsche med. Wochenschr. 1896.
— und Marx. Untersuchungen über die Bildungsstätte der Cholera-Antikörper. Deutsche med. Wochenschr. 1898 und Zeitschr. f. Hyg. Bd. XXVII. 1898.
— — Über Schutzimpfungen gegen Cholera und Typhus mit konserviertem Impfstoff. Deutsche med. Wochenschr. 1898.
— Über die immunisierende Wirkung mit Choleraamboceptoren beladener Choleravibrionen. Deutsche med. Wochenschr. 1901.
— und Friedberger. Über die im normalen Ziegenserum enthaltenen bakteriolytischen Stoffe. Deutsche med. Wochenschr. 1901.
— — Über Antikörper gegen die bakteriolytischen Immunkörper der Cholera. Berl. klin. Wochenschr. 1902.
— Wirkung und Art der aktiven Substanzen der präventiven und antitoxischen Sera. Centralbl. f. Bakt. (Referate). Bd. XXXV. 1904.
Pick. Zur Kenntnis der Immunkörper. Beitr. zur chem. Physiol. Bd. I. 1901.
Preisz. Immunität beim Rotlauf der Schweine. Handbuch von Kolle-Wassermann. Bd. IV.
Radziewsky. Untersuchungen zur Theorie der bakteriellen Infektion. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XXXVII. 1901.
Ransom. Choleragift und Choleraantitoxin. Deutsche med. Wochenschr. 1895.
— Das Schicksal des Tetanusgiftes nach seiner intestinalen Einverleibung. Deutsche med. Wochenschr. 1898.
— Die Verteilung von Tetanusgift und Tetanusantitoxin im lebenden tierischen Körper. Berl. klin. Wochenschr. Bd. XXXVIII. 1901.

Roemer, P. Experimentelle Untersuchungen über Abrin (Jequiritol) Immunität. Arch. f. Ophthalm. Bd. LII. 1901.
— Der gegenwärtige Stand der Immunitätsforschung. Deutsche med. Wochenschrift. 1901.
— Experimentelle Grundlagen für klin. Versuche einer Serumtherapie des Ulcus corneae nach Untersuchungen über Pneumokokkenimmunität. Archiv für Ophthalm. Bd. LV. 1902.
— Die Ehrlichsche Seitenkettentheorie und ihre Bedeutung für die medizinischen Wissenschaften. Wien 1904.
Rostoski. Über den Wert der Präcipitine als Unterscheidungsmittel für Eiweißkörper. Münch. med. Wochenschr. 1902.
— Die Serumdiagnostik. Würzburger Abhandlungen. Bd. IV. 1904.
Roux et Yersin. Contribution à l'étude de la diphthérie. Annales de l'Inst. Pasteur. 1888 und 1889.
— et Vaillard. Contribution à l'étude du tétanus. Annales de l'Institut Pasteur. 1893.
— Sur les sérums antitoxiques. Communication faite au congrès de Budapest. Annales de l'Inst. Pasteur. 1894.
— et Martin. Etude de la diphthérie (sérum-thérapie). Ebendaselbst.
— — et Chaillou. 300 cas de diphthérie traités par le sérum antidiphthérique. Ebendaselbst.
— et Borrel. Tétanos cérébral. Ann. de l'Inst. Pasteur. Bd. XII. 1898.
Sachs, H. Immunisierungsversuche mit immunkörperbeladenen Erythrocyten. Zentralbl. f. Bakt. Bd. XXX. 1901.
— Gibt es einheitliche Alexinwirkungen? Berl. klin. Wochenschr. 1902.
— Die Hämolysine und ihre Bedeutung für die Immunitätslehre. Lubarsch-Ostertags Ergebnisse der pathol. Anatomie. Jahrg. 7. 1902.
— Die Cytoxine des Blutserums. Biochemisches Zentralblatt. 1903.
— Über die Hämolysine des normalen Blutserums. Münch. med. Wochenschrift. 1904.
Schattenfroh. Über die bakterienfeindlichen Eigenschaften der Leukocyten. Arch. f. Hyg. Bd. XXXI. 1898.
— Weitere Untersuchungen über die bakterienfeindlichen Stoffe der Leukocyten. Arch. f. Hyg. Bd. XXXV. 1899.
— Über spezifische Blutveränderungen nach Harninjektionen. Münch. med. Wochenschr. 1901.
Schreiber. Neues auf dem Gebiete der Bekämpfung der Schweineseuchen. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1902.
Schüder. Die Tollwut in Deutschland und ihre Bekämpfung. Festschrift für R. Koch. Jena 1904.
Schütze, A. Beiträge zur Kenntnis der zellenlösenden Sera. Deutsche med. Wochenschr. 1900.
— Über ein biologisches Verfahren zur Differenzierung der Eiweißstoffe verschiedener Milcharten. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XXXVI. 1901.
— Über Antilaktoserum. Deutsche med. Wochenschr. 1902.
Schütz. Die Lungenseucheimpfung und ihre Antiseptik. Festschrift für Virchow. 1891.
— Versuche zur Immunisierung von Pferden und Schafen gegen Tetanus. Zeitschrift f. Hyg. Bd. XII. 1892.
Shiga. Studien über die epidem. Dysenterie in Japan. Deutsche med. Wochenschrift. 1901.
— Über aktive Immunisierung von Menschen gegen Typhusbazillen. Berl. klin. Wochenschr. 1904.
— Über Versuche zur Schutzimpfung gegen Ruhr. Deutsche med. Wochenschrift 1903.
Slawyk. Über die Immunisierung kranker Kinder mit Behringschem Heilserum. Deutsche med. Wochenschr. 1898.

Sobernheim. Beobachtungen über das Auftreten spezifischer Schutzstoffe im Blute von Cholerarekonvalescenten. Hygienische Rundschau. 1895.
— Experimentelle Untersuchungen über die Frage der aktiven und passiven Milzbrandimmunität. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XXV. 1898.
— Untersuchungen über aktive und passive Milzbrandimmunität. Berliner klin. Wochenschr. 1898 und Zeitschr. f. Hyg. Bd. XXIX. 1899.
— Über ein neues Verfahren der Schutzimpfung gegen Milzbrand. Berl. klin. Wochenschr., 1902.
— Immunität bei Milzbrand.
— Immunität bei Rinderpest. Handbuch von Kolle-Wassermann. Bd. IV.
Tavel. Mitteilungen aus dem bakteriologischen Laboratorium und aus dem Schweizerischen Serum- und Impfinstitut. Schweiz. Korr.-Blatt. 1899.
— Krumbein und Glücksmann. Über Pestvaccins. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XLI. 1902.
— Über die Wirkung des Antistreptokokkenserums. Klin. therap. Wochenschr. 1902.
— Experimentelles und Klinisches über das polyvalente Antistreptokokkenserum. Deutsche med. Wochenschr. 1903.
Tchistowitch. Étude sur les propriétés du sang des animaux injectés de sang ou de sérum d'une autre espèce animale. Arch. russ. de Path. 1899.
Tizzoni und Cattani. Über die Eigenschaft des Tetanusantitoxins. Zentralblatt f. Bakt. Bd. IX. 1891.
— Weitere experimentelle Untersuchungen über die Immunität gegen Tetanus. Berl. klin. Wochenschr. 1893.
Trommsdorff. Über Gewöhnung von Bakterien an Alexine. Arch. f. Hyg. Bd. XXXIX. 1901.
— Können von lebenden Leukocyten Alexine secerniert werden? Arch. f. Hyg. Bd. XL. 1901.
— Über den Alexingehalt normaler und pathologischer menschlicher Blutsera. Zentralbl. f. Bakt. Bd. XXXII. 1902.
Uhlenhuth. Eine Methode zur Unterscheidung der verschiedenen Blutarten, im besonderen zum differentialdiagnostischen Nachweise des Menschenblutes. Deutsche med. Wochenschr. 1901.
— Weitere Mitteilungen über die praktische Anwendung meiner forensischen Methode zum Nachweis von Menschen- und Tierblut. Ebendaselbst.
— Praktische Ergebnisse der forensischen Serodiagnostik des Blutes. Deutsche med. Wochenschr. 1902.
— Die Unterscheidung des Fleisches verschiedener Tiere mit Hilfe spezifischer Sera etc. Deutsche med. Wochenschr. 1901.
Voges. Die Choleraimmunität. Zusammenfassende Übersicht. Zentralblatt f. Bakt. Bd. XIX. 1896.
— Der Kampf gegen die Tuberkulose des Rindviehs. Jena 1897.
— Kritische Studien und experimentelle Untersuchungen über die Bakterien der hämorrhagischen Septikämie. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XXIII. 1897.
— und Schütz. Über Impfungen zum Schutze gegen den Rotlauf des Schweines etc. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XXVIII. 1898.
Wassermann, A. Untersuchungen über Immunität gegen Cholera asiatica. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XIV. 1893.
— Über Konzentrierung der Diphtherieantitoxine aus der Milch immunisierter Tiere. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XVIII. 1894.
— Über die persönliche Disposition und die Prophylaxe gegenüber Diphtherie. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XIX. 1895.
— Experimentelle Untersuchungen über einige theoretische Punkte der Immunitätslehre. Dieselbe Zeitschrift. Bd. XXII. 1896.
— Experimentelle Beiträge zur Serumtherapie vermittelst antitoxisch und bakterieid wirksamer Serumarten. Deutsche med. Wochenschr. 1897.
— Über eine neue Art von Immunität. Berl. klin. Wochenschr. 1898.

Wassermann, A. Weitere Mitteilungen über Seitenkettenimmunität. Ebendas.
— und Takaki. Über tetanusantitoxische Eigenschaften des normalen Zentralnervensystems. Ebendaselbst.
— Über neue Versuche auf dem Gebiete der Serumtherapie. Deutsche med. Wochenschr. 1900.
— Über die Ursachen der natürlichen Widerstandsfähigkeit gegenüber gewissen Infektionen. Deutsche med. Wochenschr. 1901.
— Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der natürlichen und künstlichen Immunität. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XXXVII. 1901.
— und Schütze. Über eine neue forensische Methode zur Unterscheidung von Menschen- und Tierblut. Berl. klin. Wochenschr. 1901.
— Hämolysine, Cytotoxine und Präcipitine. Volkmanns Sammlung klin. Vorträge. Serie XII. Nr. 331. 1902.
— und Ostertag. Über Immunisierungsversuche gegenüber Schweineseuchebakterien. Monatshefte für prakt. Tierheilkunde. Bd. XIII. 1902.
— Über eine neue Art von Diphtherieserum. Deutsche med. Wochenschr. 1902.
— Entstehung und Wirkungsweise der aktiven Stoffe im Immunserum. Centralbl. f. Bakt. Bd. XXXV (Referate). 1904.
— Experimentelle Beiträge zur aktiven Immunisierung des Menschen. Festschrift für R. Koch. Jena 1904.
— und Ostertag. Über polyvalente (multipartiale) Sera mit besonderer Berücksichtigung der Immunität gegenüber den Erregern der Schweineseuche. Zeitschrift f. Hygiene. Bd. XLVII. 1904.
— Antitoxische Sera.
— Immunität bei B. pyocyaneus. Handbuch von Kolle-Wassermann. Bd. IV.
— und Citron. Die lokale Immunität der Gewebe und ihre praktische Wichtigkeit. Deutsche med. Wochenschrift. 1905. Nr. 15.
Wechsberg. Über baktericide Heilsera. Wiener klin. Rundschau 1901.
— Zur Lehre von der natürlichen Immunität und über baktericide Heilsera. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XXXIX. 1902.
— Über die Wirkung baktericider Immunsera. Wien. klin. Wochenschr. 1902.
Weichardt. Recherches sur l'antispermotoxine. Annales de l'Inst. Pasteur. Bd. XV. 1901.
— Moderne Immunitätslehre. Münch. med. Wochenschr. 1901 und 1902.
Weichselbaum. Pneumokokkenimmunität. Handbuch von Kolle-Wassermann. Bd. IV.
Weisbeck. Wie gewinnen wir Blutserum zu Heilzwecken von menschlichen Rekonvaleszenten? Münch. med. Wochenschr. 1899.
Wernicke. Über die Vererbung der künstlich erzeugten Diphtherieimmunität. Festschrift. Berlin 1895.
— Die Immunität bei Diphtherie. Handbuch von Kolle-Wassermann. Bd. IV.
Widal. Sérodiagnostic de la fièvre typhoide. La Semaine médicale 1896.
Wilde. Über die Absorption der Alexine durch abgetötete Bakterien. Berl. klin. Wochenschr. 1901.
— Über das Verhalten der baktericiden Kraft des Kaninchenserums bei der Milzbrandinfektion. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XXXVII. 1901.
Wladimiroff. Immunität bei Rotz (Malleïn).
— Immunität bei Spirochaetenerkrankungen. Handbuch von Kolle-Wassermann. Bd. IV.
Wolff, A. Untersuchungen über einige Immunitätsfragen. Berl. klin. Wochenschrift. 1904.
Wright. A short treatise on Anti-Typhoid Inoculation. Westminster 1904.
Yersin, Borrel et Calmette. La peste bubonique. Annales de l'Inst. Pasteur. 1895.
— Sur la peste bubonique (Sérothérapie). Dieselbe Zeitschrift 1897.

Druck von Grimme & Trömel in Leipzig.

NAME	DATE DUE